Aus der Medizinischen Klinik C und Poliklinik
der Universität Düsseldorf

Prof. Dr. med. L. Krüskemper

Zur Diagnostik und medikamentösen Therapie der Hyperthyreose. - Ergebnisse einer retrospektiven Studie bei 1329 Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Christoph Werner

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544318_0023

Aus der Medizinischen Klinik C und Poliklinik
der Universität Düsseldorf

Prof. Dr. med. L. Krüskemper

Zur Diagnostik und medikamentösen Therapie der Hyperthyreose. - Ergebnisse einer retrospektiven Studie bei 1329 Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Christoph Werner

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. A. Hopf

Referent
gez.: Prof. Dr. F.-A. Horster

Korreferent
gez.: Prof. Dr. F. Schübel

Druck und Einband: Rudolf Stehle GmbH & Co KG - Düsseldorf

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einführung	1
1.1.	Definition	1
1.2.	Arten der Hyperthyreose	1
1.3.	Nomenklatur	3
1.4.	Pathogenese	3
1.5.	Ätiologie	8
1.6.	Zur Diagnose der Hyperthyreose	12
1.7.	Zur Therapie der Hyperthyreose	18
2.	Überblick über das Krankengut	23
2.1.	Häufigkeitsverteilung für Operation, Radiojodbehandlung und medikamentöse Behandlung	23
2.2.	Geschlechtsverteilung	23
2.3.	Altersverteilung	25
3.	Auswahl der Patienten für diese Studie	27
4.	Fragestellung	28
5.	Ergebnisse zur Diagnostik	29
5.1.	Die ersten Symptome der Hyperthyreose	29
5.2.	Symptomatik der Hyperthyreose bei der Erstuntersuchung	33
5.3.	Anzahl der Symptome in Abhängigkeit vom Manifestationsalter	38

		Seite
5.4.	Struma und endokrine Ophthalmopathie bei der Hyperthyreose	40
5.4.1.	Manifestationsformen der Struma	42
5.4.2.	Manifestationsformen der endokrinen Ophthalmopathie	44
6.	Ergebnisse zur Therapie	46
6.1.	Wahl des Therapieverfahrens	46
6.2.	Ergebnisse zur medikamentösen Therapie	49
6.2.1.	Dauer zwischen Beginn der Symptomatik und Einleitung der Medikation	49
6.2.2.	Wahl des Medikaments	50
6.2.3.	Anfangsdosierung	53
6.2.4.	Zeitpunkt der ersten Dosisreduktion	53
6.2.5.	Indikation der ersten Dosisreduktion	60
6.2.6.	Begleitmedikation mit Schilddrüsenhormonen	61
6.2.7.	Andere Medikation: Ovulationshemmer, Digitalis, Sedativa	63
7.	Diskussion	64
8.	Zusammenfassung	70
9.	Literatur	73

Verzeichnis der Abkürzungen

ETR	effective thyroxine ratio
hTSI	human thyroid stimulating immunoglobulin
IgG	Immunglobulin der Klasse G
LATS	long-acting thyroid stimulator
LATS-P	LATS-Protektor
MIF	migration inhibition factor
NTR	normalized thyroxine ratio
PBI	protein bound iodine
$PB^{131}J$	Radioaktives eiweissgebundenes Hormonjod
RIA	radioimmunoassay
T_3	Trijodthyronin
T_4	Thyroxin
TBI	thyroxin-binding-index
TRH	TSH-releasing-hormon
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon = Tyreotropin
TSI	Thyreoidea stimulierende Immunfaktoren

1. Einführung

1.1.: Definition

Die Hyperthyreose ist eine Krankheit, bei der durch ein pathologisch erhöhtes Angebot von Schilddrüsenhormonen ein Hypermetabolismus induziert und unterhalten wird. Diese Stoffwechselsteigerung kann durch eine erhöhte Hormonproduktion der Schilddrüse ("endogene Hyperthyreose"), durch erhöhte Schilddrüsenhormonapplikation ("Hyperthyreosis factitia") oder durch hormonproduzierende Tumoren oder Metastasen ("sekundäre Hyperthyreose") verursacht sein.

1.2.: Arten der Hyperthyreose

In Zusammenhang mit dieser pathogenetisch orientierten Definition der Hyperthyreose ergeben sich verschiedene Formen der Hyperthyreose:

1.2.1.: Hyperthyreose mit Struma und mit endokrinen Augensymptomen. Diese Art der Hyperthyreose ist dem Arzt unter dem Namen M. Basedow geläufig, da v. BASEDOW diese Krankheit 1844 erstmals beschrieb (englisch: Graves'disease 1835). Bei dieser Form der Hyperthyreose sind stets immunpathologische Faktoren wie LATS, LATS-Protector und andere Thyreoidea stimulierende Immunfaktoren (TSI) nachzuweisen (siehe auch Pathogenese). Diese Form neigt auffällig häufig zu Rezidiven und bedarf deshalb einer besonderen therapeutischen Betreuung (siehe auch Therapie-Übersicht). Jüngere Patienten werden häufiger betroffen als ältere, wie überhaupt bei Kindern und Jugendlichen diese Hyperthyreose vom "Typ des M. Basedow" (13, 15, 18) ausgeprägt ist.

1.2.2.: Oligosymptomatische Hyperthyreose mit Struma ohne Ophtalmopathie bzw. mit Ophthalmopathie ohne Struma oder ohne Struma und ohne Ophthalmopathie: diese Formen der Hyperthyreose sind vorwiegend jenseits des 50. Lebensjahres zu diagnostizieren, haben meist einen kürzeren Verlauf und sind mit weniger Rezidiven belastet. (19)

1.2.3.: Hyperthyreosen bei autonomem Adenom: diese Hyperthyreosen werden durch eine Hormonüberproduktion provoziert, die ausschliesslich in einem umschriebenen, abgekapselten Bezirk der Schilddrüse aus bisher unbekannten Gründen stattfindet: das autonome Adenom ist bei etwa 90% der Patienten sicht- und tastbar, kann aber nur szintigraphisch als "autonom" decouvriert werden. Bei dieser Form der Hyperthyreose werden endokrine Augensymptome stets vermisst. (16)

1.2.4.: Hyperthyreosen bei Schilddrüsen-Carcinomen und bei Schilddrüsenentzündungen: der konsumierende entzündliche oder maligne Prozess führt vorübergehend zu einer vermehrten Sekretion - nicht Produktion! - von Schilddrüsenhormonen, so dass der Hypermetabolismus nur passager zu beobachten ist und auch nie mit endokrinen Augensymptomen verbunden ist. (16)

1.2.5.: Hyperthyreosis factitia: gelegentlich werden um einer Gewichtsreduktion willen Schilddrüsenhormone im Übermass eingenommen, die dann zahlreiche Symptome und Beschwerden einer Hyperthyreose (Schwitzen, Herzklopfen, Nervosität, Durchfall etc.) und auch eine Gewichtsabnahme "erzielen"; diese Pseudohyperthyreose ist nur selten iatrogen und meistens durch Laien induziert. (23)

1.2.6.: Jod-Basedow: diese Form der Hyperthyreose unterscheidet sich in ihrem klinischen Bild nicht von den Formen 1.2.1. oder 1.2.2., wird aber im anglo-amerikanischen Schrifttum als Sonderform dann identifiziert, wenn eine Hyperthyreose offenbar durch übermässige aktuelle oder permanente Jodapplikation provoziert wurde; gelegentlich wird diese Form auch als "Struma basedowificata" bezeichnet. (19)

1.2.7.: Hyperthyreose bei extrathyreoidalen Tumoren oder Metastasen: diese ungewöhnlich seltenen Formen einer Hyperthyreose können durch übermässige TSH-Inkretion aus einem Hypophysentumor oder aus einer hormonell-aktiven Metastase eines endokrinen Tumors erzeugt werden und werden deshalb auch als "sekundäre" Hyperthyreosen bezeichnet, die ebenfalls niemals endokrine Augensymptome aufweisen. (16)

1.2.8.: Hyperthyreotische "thyreotoxische" Krise: prinzipiell kann jede der angeführten Hyperthyreose-Formen in eine Krise übergehen, die durch Somnolenz, Kräfteverfall, ungewöhnliche metabolische Störungen und vor allem durch eine ausserordentliche Letalität geprägt ist, während die übrigen Formen der Hyperthyreose nur selten einen tödlichen Verlauf nehmen.(18, 23)

1.3.: Nomenklatur

Die zahlreichen - acht - Formen der Schilddrüsenüberfunktion verleiten immer wieder zu diversen terminologischen Variationen: "M. Basedow", "Thyreotoxikose", "Hyperthyreotische Dysthyreose" u.a. Die deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Sektion Schilddrüse, schlägt für den deutschen Sprachraum die alle Formen einschliessende Diagnose "Hyperthyreose" vor, die dann zahlreiche Zusatzbezeichnungen wie "factitia", "Krise", "bei autonomen Adenom" etc. erlaubt.

1.4.: Pathogenese

Während die Ätiologie der Krankheit noch immer als ungeklärt zu bezeichnen ist, lässt sich für einzelne Formen ein gewisses pathogenetisches Konzept nachweisen. So wird der "Jod-Basedow" durch übermässige Jodapplikation bei vorwiegend adenomatöser Struma ausgelöst, z.B. durch Kontrastmittelapplikation bei

stoffwechselkompensiertem Adenom oder durch Dauermedikation mit jodhaltigen Broncholytika bei Struma-Patienten ("Struma basedowificata"). Auch die Hyperthyreosis factitia lässt sich im Zusammenhang mit dauernd erhöhter Schilddrüsenhormongabe pathogenetisch eindeutig erklären, und ebenso eindeutig ist sie zu therapieren, indem man nämlich die Tagesdosis an Schilddrüsenhormonen mindert bzw. die Medikation sistiert. Hyperthyreosen bei Entzündungen und Malignomen der Schilddrüse limitieren sich selbst: ihre Pathogenese steht mit dem entzündlichen bzw. konsumierenden, malignen Prozess in Zusammenhang, der über die Epithelalteration zu einer vermehrten Hormoninkretion führt: die Hyperthyreose-Symptome verschwinden entweder spontan oder in Zusammenhang mit der Therapie des Grundleidens. Auch die sog. sekundären Hyperthyreosen sind pathogenetisch leicht zu definieren und verschwinden, sobald der TSH-produzierende maligne Prozess eliminiert wird.

Unklar ist die Pathogenese der Hyperthyreose bei autonomen Adenomen insofern, als sich zwar die Autonomie des Adenoms diagnostisch unschwer belegen lässt, aber jeglicher Hinweis dafür fehlt, warum ein autonomes Adenom bei diesem Patienten mit einer Hyperthyreose, bei jenem Patienten ohne Hyperthyreose manifest wird. Immunologische Prozesse liessen sich nicht nachweisen.

Diese immunologischen Prozesse scheinen dagegen bei den meisten pathogenetisch ungeklärten Formen der Hyperthyreose eine erhebliche, wenn nicht die entscheidende Rolle zu spielen.

1.4.1.: Die Immunpathogenese der Hyperthyreose

Für diesen Abschnitt zitiere ich aus der Arbeit von F.J. SEIF und F. HENI: "Zur Pathogenese des Morbus Basedow - Versuch einer immunologischen Interpretation" (30).

An der Pathogenese des Morbus Basedow sind Immunreaktionen wesentlich beteiligt. Diese sind sowohl der humoralen, als auch der zellulären Abwehr zuzuordnen. Beide Formen der Abwehrreaktion verlaufen nicht unabhängig voneinander, sondern unterstützen und regulieren sich gegenseitig.

Die humorale Immunität wird überwiegend von bursaäquivalenten B-Lymphozyten, welche die Lymphfollikel bilden, und den sich daraus differenzierenden Plasmazellen getragen. Unter einem Antigenreiz synthetisieren sie Antikörper, die im Blutplasma als Immunglobuline zirkulieren, und gegen Bestandteile des Kolloids und der Thyreozyten gerichtet sind.

Als Antigen fungieren Thyreoglobulin und ein weiterer Kolloidbestandteil, das Thyralbumin. Es entstehen Thyreoglobulin-Antikörper und der zweite Kolloid-Antikörper (CA_2). Andere Antikörper sind komplementverbrauchend und binden sich an mikrosomale Zellbestandteile (Mikrosomen-Antikörper).
Von diesen Antikörpern zu unterscheiden ist der "long-acting thyroid stimulator" (LATS), der ein polyklonales Immunglobulin der Klasse G (IgG) ist und sich auch als Produkt stimulierter peripherer Lymphozyten nachweisen lässt. LATS stimuliert die Thyreozyten, indem sich ein LATS-Molekül an zwei TSH-Rezeptoren der Zellmembran bindet. Diese Bindung führt zu einer gesteigerten Synthese und Freigabe von Schilddrüsenhormonen wie nach Einwirkung von TSH. Dabei ist das Spektrum der biochemischen Reaktionen der Thyreozyten, wie die Aktivierung der Adenylzyklase, der Jodidtransport, die Glukoseoxydation, der Einbau von Phosphor in Phospholipide und die Kolloidendozytose von einer TSH-Stimulation nicht zu unterscheiden, ausser dadurch, dass die LATS-Wirkung verzögert einsetzt und länger anhält.

Daraus lässt sich schliessen, dass LATS ein Antikörper ist, der gegen eine Komponente der menschlichen Thyreozytenmembran gerichtet ist, denn die spezifisch stimulierenden Eigenschaften des LATS finden sich nur im Fab-Fragment, dem bindungsspezifischen Fragment der Antikörper.
LATS wird heute allgemein im Mäusetest nach McKenzie nachgewiesen und ist in seiner Definition sehr eng mit diesem In-vivo-Verfahren verbunden. Dieser Nachweis beruht auf der Freisetzung von Schilddrüsenhormonen aus der Mäuse-Schilddrüse, in die radioaktives Jod biologisch eingebaut wurde. Der Nachweis setzt aber auch voraus, dass das gesuchte menschliche Immunglobulin eine gewisse stimulierende Kreuzreaktion mit den Zellmembranen der Mäuseschilddrüse eingeht. Da damit in die Nachweisreaktion speziesdifferente Momente eingehen, ist erklärt, weshalb bei eindeutigem Morbus Basedow ein LATS nicht in allen Fällen (30 - 79%) nachweisbar und weshalb sein Wirkspiegel im Serum mit dem Grad der Ausprägung der Hyperthyreose nicht korreliert ist. Prüft man dagegen, inwieweit Immunglobuline Basedow-Kranker die Fähigkeit besitzen, die Bindung radioaktiv markierter TSH-Moleküle an menschliche Thyreozytenmembranen zu blockieren, so findet man diese Eigenschaft in über 88% der Seren. In gleicher Weise vermögen diese Immunglobuline auch die Bindung von LATS zu blockieren. Sie schützen damit den LATS vor einer Neutralisierung an den Thyreozyten, weshalb sie auch "LATS-protector" (LATS-P) genannt wurden. In weiteren Untersuchungen liess sich zeigen, dass fast alle (mehr als 90%) LATS-negative Seren Basedow-Kranker Immunglobuline (human thyroid stimulating immunoglobulin = hTSI) enthalten, die nicht nur die Bindungsplätze an den Thyreozytenmembranen für TSH und LATS blockieren, sondern menschliche Thyreozyten auch zur Hormonsynthese und -sekretion anregen. Derartige Immunglobuline (IgG) von Müttern mit Baseowscher Krankheit und ihre Plazentargängigkeit sind für diejenige Form der Neugeborenen-Hyperthyreose verantwortlich, welche nach wenigen Wochen mit dem Schwinden der mütterlichen Antikörper ausheilt.

Da in fast allen Fällen von Morbus Basedow thyreozytenstimulierendes IgG (LATS, LATS-P, hTSI) nachweisbar ist, so können in diesen Immunglobulinen diejenigen Stimulatoren gesehen werden, die die Hyperthyreose, d.h. die unkontrollierte Hormonsynthese und -freisetzung bedingen. Gegen diese Hypothese wird zuweilen angeführt, dass in Seren Verwandter von Basedow-Kranken auch LATS nachweisbar ist, ohne dass eine Hyperthyreose vorliegt. Gleicherweise findet man LATS vereinzelt auch bei der Hashimoto-Thyreoiditis. Dabei muss jedoch bedacht werden, dass das alleinige Vorhandensein von thyreozytenstimulierenden Immunglobulinen nicht immer ausreicht, eine Hyperthyreose zu erzeugen. Vielmehr wird diese qualitative Voraussetzung von einem Spektrum quantitativer Faktoren modifiziert: Menge von Jodid und funktionstüchtigem Schilddrüsengewebe, Wirksamkeit und lokale Konzentration der stimulierenden Immunglobuline, Abbaurate und Bedarf von Schilddrüsenhormonen in der Körperperipherie und in beschränktem Masse auch das Kompensationsvermögen der hypophysären thyreotropen Regulation. Daraus geht auch hervor, dass nachgewiesener LATS und hTSI nicht immer bedeuten muss, dass bei einer Radiojoduntersuchung die Schilddrüse nicht supprimierbar ist.

In funktionellem Zusammenhang mit der Antikörperbildung der B-Lymphozyten steht die zelluläre Immunabwehr. Sie wird durch die thymusabhängigen T-Lymphozyten und Makrophagen vermittelt und hat auch regulierenden Charakter. Dabei werden Lymphokine gebildet, die neben anderen Reaktionen Makrophagen in ihrer Beweglichkeit (migration) hemmen und ihre Abwehrfunktion aktivieren. Mit Leukozyten von Basedow-Kranken lässt sich dieser "migration inhibition factor" (MIF) nachweisen, wobei als Antigen unfraktioniertes Schilddrüsenhomogenat oder eine gereinigte Mikrosomenfraktion dienen kann. Dies besagt, dass beim Morbus Basedow auch zelluläre Immunreaktionen ablaufen, die wie die Immunglobuline der humoralen Abwehr gegen Thyreozyten gerichtet sind.

Als Ausdruck einer Immunreaktion sind auch die Lymphozyteninfiltrate im Korium der Haut bei der sich meist prätibial manifestierenden Dermatopathie und das Ödem und die Infiltrate in den äusseren Augenmuskeln und im retroorbitalen Binde- und Fettgewebe bei der Orbitopathie zu deuten.

1.5.: Ätiologie der Hyperthyreose

Für diesen Abschnitt zitiere ich ebenfalls aus der Arbeit von F.J. SEIF und F. HENI: "Zur Pathogenese des Morbus Basedow - Versuch einer immunologischen Interpretation".

Die Ätiogenese des Krankheitsbildes ist noch nicht geklärt; eine genetische Disposition und Störungen der Immunregulation sind wahrscheinlich Teilursachen.

1.5.1.: Familiäre Häufung

Beim Morbus Basedow als auch bei der Hashimoto-Thyreoiditis beobachtet man oft eine familiäre Häufung der Erkrankung, wobei bei manchen Verwandten von Basedow-Kranken sich eine Hashimoto-Thyreoiditis einstellen kann. Gleiches gilt auch für Zwillinge, wobei Dizygotie eine Übereinstimmung für Morbus Basedow in 9% und Monozygotie eine solche bis zu 60% bei den Probanden aufweist. Auch ist die MIF-Reaktion mit Schilddrüsenantigen in Leukozyten der Verwandtschaft induzierbar. Ebenso zeigt Verwandtenserum auch häufiger Thyreoglobulin-Antikörper und eine LATS-Reaktion in McKenzie-Mäusen. Aus diesen Befunden ist eine erbliche Komponente für die Krankheitsanfälligkeit abzuleiten.

1.5.2.: Hypothesen zur Ätiopathenogenese

In den vielfältigen Immunreaktionen beim Morbus Basedow manifestiert sich ein Abwehrvorgang, der gegen Thyreozyten, Kolloid, Orbita- und Koriumgewebe gerichtet ist.

Die ablaufenden Immunreaktionen sind wesentlich an der Pathogenese und Ausprägung des Krankheitsbildes beteiligt, denn durch sie wird die Hyperthyreose aufrechterhalten, und durch sie entstehen - unabhängig von einer Hyperthyreose, einem Überangebot von Schilddrüsenhormonen an den Organismus - die Orbitopathie und Dermatopathie. Damit ist jedoch über die Entstehungsursache (Ätiogenese) noch nichts ausgesagt. Die Ursache dieser Störung der Immuntoleranz gegenüber körpereigenem Gewebe kann in 2 Bereichen gesucht werden, entweder bei den Antigenen, also in der Schilddrüse, Orbita und im Korium, oder im Immunsystem.

Zur Entstehung antigenen Materials in körpereigenen Geweben hat man die Hypothese des "sequestrierten Antigens" herangezogen. Darunter versteht man, dass körpereigene Gewebsbestandteile während der Fötalzeit durch Barrieren (z.B. Membranen) einem Kontakt mit dem Immunsystem nicht zugängig waren, weshalb diesen Bestandteilen gegenüber keine Immuntoleranz entwickelt werden konnte. Mechanische oder entzündliche Traumata sollen dann das "sequestrierte Antigen" freisetzen. In der Schilddrüse wurde dies bezüglich des Thyreoglobulins angenommen, bis man fand, dass auch im Normalserum immer kleinste Spuren von Thyreoglobulin vorhanden sind. Damit kann auch nicht erklärt werden, warum das Orbitagewebe und Korium in die Abwehrreaktion häufig miteinbezogen werden. Deshalb hat man diese Hypothese um den Begriff der Kreuzreaktion erweitert. Dabei wird unter anderem angenommen, dass Anlagereste der bei Nagern gut entwickelten, in ihrem Aufbau der Thyreoidea gleichenden Harderschen Drüse in der Orbita des Menschen als Kreuzantigen zur Thyreoidea fungieren. Ferner konnte die Arbeitsgruppe um KRISS nachweisen, dass Thyreoglobulin und entsprechende Antigen-Antikörper-Komplexe eine hohe Bindungsaffinität zu den Zellmembranen der äusseren Augenmuskulatur haben. KRISS vertritt deshalb die Ansicht, dass dadurch die Augenmuskulatur antigen

wirksam wird, wenn über retrograden Lymphfluss aus den Drainagelymphknoten der Schilddrüse Thyreoglobulin und seine Immunkomplexe in die Orbita gelangen.

Weiterhin muss offen bleiben, wie antimembranöse und antimikrosomale Antikörper entstehen, wenn nicht die ursprüngliche Thyreozytenmembran verändert wird und Zellinhalt austreten kann. Hierfür werden thyreotrope Virusinfektionen angeschuldigt, die durch Einbringen andersartiger genetischer Information schliesslich die Antigenität der Thyreozytenmembran verändern, d.h. mit neuen Eigenschaften ausstatten. Werden Kreuzreaktionen ausgeschlossen, so kann die Mitreaktion der Orbita und des Koriums nur dadurch erklärt werden, dass auch diese Gewebe mit einem Virus infiziert sind.

Will man das Immunsystem für die Krankheitsentstehung anschuldigen, so müssen wir implizieren, dass zumindest ein Teil der immunkompetenten Zellen die Fähigkeit spontan verloren oder überhaupt nie erworben hat, körpereigene Bestandteile als solche zu erkennen und nicht als Antigen zu werten. Dies entspricht der Theorie der "verbotenen Klone" nach BURNET als eine mögliche Erklärung, wie sogenannte Autoimmunkrankheiten entstehen können.

Diese Vorstellungen einer defekten Immunregulation decken sich mit den Befunden, dass die Immunreaktionen beim Morbus Basedow nicht nur auf Antigene der Schilddrüse beschränkt sind, sondern auch häufige Bestandteile der Orbita und des Koriums miteinbeziehen. Die Vorstellung macht ferner verständlich, dass der Krankheitsverlauf sich über Jahre hinziehen und immer wieder rezidivieren kann und dass andere Krankheiten, bei welchen pathogenetisch Immunreaktionen eine wesentliche Rolle spielen, mit dem Morbus Basedow über die Massen assoziiert vorkommen. Dies sind vor allem rheumatoide Arthritis, Myasthenia gravis, perniziöse Anämie, idiopathischer Morbus Addison und Hashimoto-Thyreoiditis.

Aufgrund der bisherigen Ergebnisse lässt sich also nicht entscheiden, ob die Theorie der Entstehung neuer autologer Antigene oder der defekten Immunregulation oder beide für die Entstehung des Morbus Basedow zutreffen.

1.6.: Zur Diagnose der Hyperthyreose

1. Anamnese
2. Klinische Diagnose
3. Technische Diagnose
   a.: Radionuklide in vivo
       Radiojod-Test, Supressions-Test, TSH-Test,
       Szintigraphie
   b.: Radionuklide in vitro
       T4-Test
       T3-RIA
       TBI-Teste (T3-Test, ETR-Test, NTR-Test)
   c.: TRH-Test

Der R a d i o j o d t e s t (Zweiphasenstudium mit Radiojod) spiegelt die Geschwindigkeit der Hormonsynthese in der Schilddrüse wider. Er erfasst zwei Phasen der Schilddrüsenfunktion:

- die Jodidphase: Aufnahme des Jods in die Schilddrüse, dessen Einbau in Tyrosin und Bildung von L-Thyroxin und L-Trijodthyronin,
- die Hormonphase: Abgabe des L-Trijodthyronins und L-Thyroxins aus der Schilddrüse in das Blut und der Bindung der beiden Hormone an bestimmte Proteine des Serums.

Zu bestimmten Zeiten nach Verabreichung einer bekannten Menge Radiojod, z.B. nach 2, 24, 48 Stunden, wird die Radiojodaktivität über der Schilddrüse in Prozent dieser Dosis als Mass für die Jodidphase registriert. Nach 48 Stunden hat eine gewisse Menge des applizierten Radiojods die Hormonsynthese absolviert und wird als PB^{131}J (radioaktives, eiweissgebundenes Hormonjod) als Mass für die Hormonphase messbar (1,15).

Mit dem S u p p r e s s i o n s t e s t wird das Zusammenspiel zwischen Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse geprüft. Er setzt sich folgendermassen zusammen:

- Zweiphasenstudium mit Radiojod
- Applikation von Schilddrüsenhormonen (z.B. eine Woche lang 0,1 g L-Trijodthyronin)
- Wiederholung des Zweiphasenstudiums unter Hormonapplikation

Ein positiver Suppressionstest, das heisst ein Absinken der Werte des zweiten Tests gegenüber denjenigen des ersten um mindestens 30%, entspricht einem intakten Regelmechanismus und schliesst eine Hyperthyreose aus (15, 16).

Der T S H - T e s t dient zur Abgrenzung der primären gegen die sekundäre Hypothyreose und zur Klärung, ob es sich bei einem vorliegenden heissen Adenom um ein autonomes Adenom handelt.

- Zweiphasenstudium mit Radiojod einschliesslich Szintigramm
- An zwei Tagen je 5,0 bzw. 2,5 IE TSH i.m.
- Am zweiten Injektionstag Wiederholung von Radiojodtest und Szintigramm.

Stellt sich im Szintigramm nach TSH nicht nur ein schon vorher auffälliges heisses Adenom, sondern die ganze Schilddrüse dar, so handelt es sich um ein autonomes Adenom (15, 16).

Das S z i n t i g r a m m (31) gibt Auskunft über Grösse und Lokalisation einer Schilddrüse bzw. Struma und zeigt an, ob alle Schilddrüsenanteile gleichmässig Radiojod speichern, oder ob einzelne Bezirke besonders intensiv (warme oder heisse Bezirke) oder gar nicht (kalte Bezirke) am Stoffwechsel teilnehmen. Nach Applikation einer ausreichenden Menge Radiojod wird die Radioaktivität der in Betracht kommenden Körperregion durch einen zeilenförmig abtastenden Messkopf registriert (15).

T_4- T e s t (T h y r o x i n - i n - v i t r o - T e s t) : Die Gesamtthyroxinmenge des Plasmas wird durch eine kompetitive Proteinbindungsanalyse bestimmt: eine bekannte Menge an radioaktivem L-Thyroxin wird dazu benutzt, in Konkurrenz zu einer unbekannten L-Thyroxinmenge die Bindungskapazität einer difinierten Menge an Thyroxin-bindendem Globulin zu nutzen. Der übrigbleibende - nicht an Globulin gebundene - Anteil des radioaktiven L-Thyroxins ist analog dem nicht gebundenen Anteil des nicht radioaktiven L-Thyroxins, die Menge Gesamtthyroxin kann mit einer Eichkurve errechnet werden. Der T_4-Test erlaubt eine direkte Aussage über den L-Thyroxingehalt des Plasmas. Die Normwerte liegen zwischen 5,5 und 12,5 g/100 ml L-Thyroxin (15).

Bei der r a d i o i m m u n o l o g i s c h e n T_3 - B e s t i m m u n g (T_3-RIA) reagieren eine unbekannte Menge Patienten-T_3 und eine bekannte Menge radioaktiv markiertes T_3 mit einer konstanten Menge eines Antikörpers. Während der Inkubation bildet sich ein Antigen-Antikörper-Komplex, dessen Radioaktivität in dem Masse abnimmt, indem die Konzentration des Patienten-T_3 in der Probe zunimmt. Eine Trennung des antikörpergebundenen Antigens vom freien Antigen wird bei der üblichen radioimmunologischen T_3-Bestimmung durch ein Absorberharz erreicht. Mittels Eichkurven, die durch Parallelansätze mit definierten Mengen gewonnen werden, lässt sich die effektive T_3-Konzentration errechnen.

Bei allen Hyperthyreosen ist der T_3-Spiegel im Serum über die Norm erhöht. Bei sogenannten T_3-Hyperthyreosen ist der T_3-Spiegel, nicht der T_4-Spiegel erhöht (T_4, ETR normal). Bei einer Hyperthyreosetherapie mit antithyreoidalen Substanzen ist der T_3-Spiegel ein empfindlicherer Parameter als der T_4-Spiegel.

Die Normwerte liegen bei 60 - 200 ng/100 ml.(4, 12, 15)

T r i j o d t h y r o n i n - i n - v i t r o - T e s t = T_3-Test (Hamolski-Test):

Er ist ein Parameter der sogenannten latenten Hormonbindungskapazität des Blutes: das nicht mit endogenen Hormonen besetzte Trägereiweiss des Serums wird in vitro von zugesetztem, radioaktiv-markiertem Trijodthyronin in Anspruch genommen, so dass desto mehr davon verbraucht wird, je niedriger der Spiegel an inaktiven Hormonen im Serum ist. Der im Versuchsansatz nicht verbrauchte Teil von radioaktivem Trijodthyronin kann durch ein Harz oder in einer Säule zurückgewonnen und als Index berechnet werden.

Der Ausfall des Tests hängt, seiner Grundlage entsprechend, von der durch zahlreiche Krankheiten und Medikamente beeinflussten Bindungskapazität der Proteine und Hormone ab. (16)

Die Relation von gebundenem zu freiem Thyroxin ist vor allem von der Proteinbindung des Thyroxins im Serum abhängig. Diese Proteinbindung kann durch extrathyreoidale Einflüsse - z.B. östrogenhaltige Ovulationshemmer - beeinflusst werden. Der E T R - T E S T bietet die Möglichkeit, die "echte Thyroxinbindung" und damit indirekt den freien Thyroxinanteil zu ermitteln.

- In dem Patientenserum wird das Thyroxin aus seiner Proteinbindung gelöst.
- Dieses freie Patiententhyroxin wird mit einer bekannten Menge Bindungsprotein, das mit einer bekannten Menge radioaktivem Thyroxin beladen ist, inkubiert.
- Das radioaktive Thyroxin und das Patiententhyroxin besetzen zu gleichen Teilen das Referenzprotein.
- Das radioaktive Thyroxin, das durch Patiententhyroxin aus seiner Proteinbindung verdrängt wurde, wird von Patientenprotein entsprechend dem T3-Test gebunden.

- Durch ein Absorberharz wird das nicht-proteingebundene radioaktive und nicht-aktive Thyroxin entfernt. Das verbleibende und messbare Thyroxin repräsentiert das Gesamtthyroxin im Serum und die Proteinbindungskapazität.
- Ein Referenzserum, das wie Patientenserum behandelt wird, dient als Standardvergleich: die Relation von radioaktivem Thyroxin, das im Referenzserum messbar ist, ergibt einen Faktor, der als ETR bezeichnet wird.
  Die Methode berücksichtigt somit eventuelle Verschiebungen der Proteinbindung von Thyroxin, repräsentiert aber die aktuelle Schilddrüsenfunktion in Form eines Faktors.
  Werte über 1,12 lassen auf eine Hyperthyreose schliessen, Werte unter 0,86 auf eine Hypothyreose. (15)

  Der N T R - T e s t ist mit dem ETR-Test identisch.

T R H - T e s t :

Nach intravenöser Injektion oder oraler Gabe von TRH (TSH-Releasing-Hormon) kommt es bei normaler Regulation im Hypophysen-Schilddrüsen-System zu einem deutlichen Anstieg des Serum-TSH-Spiegels bis zum 3 bis 5fachen des Ausgangswertes. Das Maximum des Serum-TSH-Titers wird nach 30 bis 40 Minuten erreicht, danach fällt die TSH-Konzentration im Laufe von etwa 2 Stunden auf die Ausgangswerte zurück. Bei hyperthyreoter Regulationslage erfolgt, wie bei der hypophysären Hypothyreose, kein eindeutiger Anstieg der Serum-TSH-Spiegel.
Nach länger dauernder Hyperthyreose fehlt oft ein Anstieg im TRH-Test, auch wenn die Patienten bereits seit mehreren Wochen bis Monaten sicher euthyreot oder gar grenzwertig hypothyreot sind.

Die Ergebnisse des TRH-Kurztests sind weiterhin bei Patienten jenseits des 50. Lebensjahres bei nicht signifikantem TRH-Anstieg vorsichtig zu interpretieren, da der TSH-Anstieg nach TRH-Injektion mit zunehmendem Lebensalter nicht linear abnimmt. Ein nicht-signifikanter TSH-Anstieg nach TRH-Injektion bei älteren Patienten ist durchaus nicht immer beweisend für eine hyperthyreote Stoffwechsellage. (35)

Bei allen Hyperthyreosen, die sich pathogenetisch nicht auf die wenigen bekannten Umstände (Jod, TSH-produzierender Tumor, Schilddrüsenhormonpräparate) zurückführen lassen, stehen zwei technische diagnostische Parameter als Beleg der Funktionsstörung im Vordergrund:

1. der negative Suppressions-Test, d.h. die fehlende Suppression der Radiojod-Aufnahme unter Applikation von Schilddrüsenhormonpräparaten
2. der negative TRH-Test, d.h. der fehlende bzw. nicht-signifikante Anstieg des Serum-TSH-Spiegels nach Applikation von TRH (TSH-Releasing-Hormon).

1.7.: Zur Therapie der Hyperthyreose

Für die Therapie der Hyperthyreose stehen heute folgende Verfahren zur Verfügung:

1. subtotale Strumaresektion
2. Radiojodtherapie
3. Medikation mit antithyreoidalen Substanzen

Welche dieser drei Behandlungsformen für einen Patienten optimal ist, hängt von folgenden Faktoren ab:

- Lebensalter und besondere Umstände wie Gravidität, Klimakterium oder berufliche Ausnahmesituation,
- Grösse und Beschaffenheit der Schilddrüse,
- An- oder Abwesenheit endokriner Augensymptome. (16)

1.7.1.: Die Operation (27) gilt als Mittel der Wahl bei operablen Patienten mit grossen, insbesondere substernalen Strumen ohne endokrine Ophthalmopathie. Dies gilt insbesondere vor dem 35. Lebensjahr, da hier Radiojod zur Therapie nicht in Betracht kommt.(16)

1.7.2.: Die Radiojodtherapie (25) wird seit 1945 praktiziert und beruht auf der gewebeschädigenden Wirkung der Betastrahlen des per os inkorporierten radioaktiven Isotops ^{131}J. Sie wird - von Ausnahmen abgesehen - nur bei Patienten angewandt, die das 35. Lebensjahr überschritten haben. Diese Altersgrenze wurde gewählt wegen der möglichen malignen Entartung des bestrahlten Drüsengewebes und nicht etwa wegen der genetischen Strahlenbelastung, die kein Individual-, sondern ein Kollektivproblem darstellt.(16) Die Gonadenbelastung geht nicht über die Belastung bei einer Röntgenuntersuchung des Darms oder der ableitenden Harnwege hinaus, und damit ist die Fragestellung ein Problem, das die Anwendung energiereicher, ionisierender Strahlen ganz allgemein betrifft. (7, 19)

Für die Patienten über 35 Jahren gilt die Radiojodtherapie heute als Mittel der Wahl bei allen Hyperthyreosen:

- ohne oder mit mässiger, diffuser oder knotiger Struma
- mit Rezidivstruma
- mit deutlicher endokriner Ophthalmopathie
- durch toxisches Adenom und auch bei grössten Strumen, wenn nicht operiert werden kann oder soll.(16)

1.7.3.: Die Medikation mit antithyreoidalen Substanzen (3,8, 9,28,34) geht auf Astwood und Mitarb. zurück, die 1942/43 das Thiouracil einführten (22). Der besondere Vorteil einer medikamentösen Therapie liegt in der Flexibilität, im Fehlen der Letalität und in der Erhaltung des Organs Schilddrüse (26).

Eine Indikation zur Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen ergibt sich bei denjenigen Patienten, die weder operiert noch mit Radiojod behandelt werden können. (16)

Also besonders
- bei fehlender oder kleiner, auch rezidivierter Struma sowie begleitender endokriner Ophthalmopathie vor dem 35. Lebensjahr
- wenn definitiv-therapeutische Veränderungen an der Schilddrüse nicht angezeigt sind, wie bei Hyperthyreosen in Kindheit, Pubertät oder Klimakterium.

Ferner
- bei thyreotoxischen Krisen (18)
- zur Operationsvorbehandlung (27)
- als Intervallmedikation während einer Radiojodtherapie.(23)

Zur medikamentösen Behandlung der Hyperthyreose stehen Derivate des Harnstoffs (organische Substanzen) und anorganische Präparate zur Verfügung. Daneben kommen noch einige pflanzliche Wirkstoffe zur Anwendung.

Bei den pflanzlichen Wirkstoffen handelt es sich um Extrakte aus Lycopus europeus, Lycopus virginicus und Lithospermum officinale. Über den Wirkungsmechanismus ist kaum etwas be-

kannt. (10) Nur bei sehr leichten Formen der Erkrankung oder bei passageren Schüben im Wachstumsalter ist ihre Anwendung möglich. (10, 16)

Die organischen Substanzen enthalten den Thioharnstoffkern SCN_2 entweder in einem Ring mit 6 (Derivate von Thiouracil: Methylthiouracil, Propylthiouracil) oder 5 Atomkonstellationen (Derivate von Mercaptoimidazol: Methylmercaptoimidazol, Methylcarbetoxythioimidazol, Mercaptobencimidazoldimethylol, Carbimazol). Sie blockieren als spezifische Fermentgifte den Einbau des von der Drüse gespeicherten Jodids in Tyrosin und die Kondensation zu Thyronin (Jodisation).

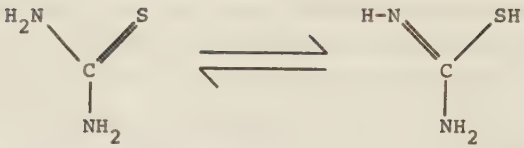
Die anorganischen Perchlorate hingegen mit ihrer Wirkungsgruppe ClO_4 (Natrium- oder Kaliumperchlorat) verhindern auf kompetitivem Wege bereits die Jodidaufnahme in die Schilddrüse (Jodination) und schwemmen überdies den stets vorhandenen Jodidvorrat der Schilddrüse aus. Damit wird dem Organ der wichtigste Baustein der Hormone überhaupt vorenthalten.

Zur Operationsvorbereitung sind die Perchlorate ungeeignet da wegen der blockierten Jodidaufnahme das Plummern erschwert ist. Auch eine Radiojodtherapie ist nach Perchloratbehandlung lange verhindert (19). Zwangsläufig führen die Perchlorate zu einer Jodmangelstruma. Sie werden daher von vielen Autoren als Medikamente zweiter Wahl nur dann verwendet, wenn die organischen Präparate wegen Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit nicht in Frage kommen (26).

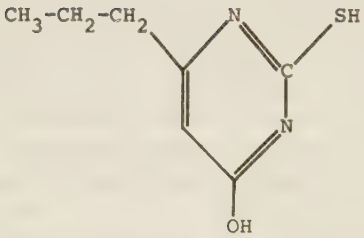
Das Prinzip der Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen besteht darin, dass man die Hormonsekretion so lange hemmt, bis die Hyperthyreose in eine Spontanremission übergeht (26). Man unterscheidet zwischen Initial- und Dauerbehandlung. Die Initialdosis ist hoch und richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung, für den der klinische Befund massgeblicher ist als die Jodstoffwechseldaten. Hyperthyreosen, die mit Herzrhythmusstörungen oder kardiovasculärer Insuffi-

zienz einhergehen, haben in jedem Fall als schwer zu gelten. Die Intensität endokriner Augensymptome jedoch geht nicht mit derjenigen der Hyperthyreose parallel. Ein schwerer Augenbefund gibt daher nicht zu einer hohen, sondern im Gegenteil nur zu einer vorsichtigen Dosierung Anlass (16).
Die hohe Anfangsdosis wird schrittweise reduziert, sobald die thyreostatische Therapie wirksam ist. Dies kann am Rückgang der klinischen Symptomatik und an Hand der Laboratoriumsbefunde festgestellt werden. Verschlechtern sich Augensymptome oder Struma, so muss die Dosis ebenfalls reduziert werden.
Auf die Initialbehandlung folgt die Dauerbehandlung, während derer die Dosis etwa bei einem Drittel der Anfangsdosis liegt (16). Die Dauerbehandlung sollte mindestens zwei Jahre beibehalten werden (26) und hat zum Ziel, die erreichte euthyreote Stoffwechsellage aufrecht zu erhalten und Exacerbationen oder Komplikationen zu verhindern (16).

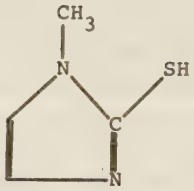
Die Hemmung der thyreoidalen Hormonsynthese führt zu einem Absinken des Hormonjodspiegels im Blut. Geschieht dies schnell und intensiv, so kommt es reaktiv zur vermehrten Abgabe von Thyreotropin aus dem Hypophysenvorderlappen, trotz dessen gestörter Wechselbeziehung zur Schilddrüse. Dies kann, da die funktionelle Kapazität der Schilddrüse durch die medikamentöse Blockade begrenzt ist, zur Hyperplasie der Schilddrüse und zu endokrinen Augensymptomen und zu einem prätibialen Myxödem führen. Zur Vermeidung dieser Komplikationen erfordert jede thyreostatische Therapie eine Begleitmedikation mit Schilddrüsenhormonen (14, 21).



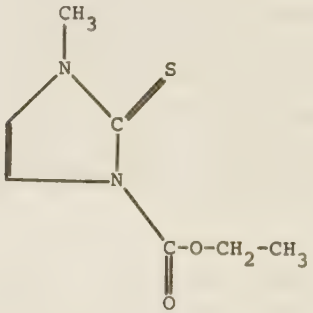
Thioharnstoff



Propylthiouracil
2-Mercapto-4-hydroxy-6-propyl-pyrimidin



Thiamazol
1-Methyl-2-mercapto-imidazol



Carbimazol

Abb. (1) Formeln der Thioharnstoff-Thyreostatika

2. Überblick über das Krankengut

Von 1.5.1970 bis 1.5.1975 waren in der Schilddrüsenambulanz der 2. Medizinischen Klinik der Universität Düsseldorf 1329 Patienten wegen Hyperthyreose in ständiger Behandlung. Die Diagnose stützte sich dabei auf folgende Untersuchungen:

a) Anamnese und klinische Untersuchung

b) Radiojod-Zweiphasenstudium

c) Hormonjodanalyse im Blut - Bestimmung des proteingebundenen Hormonjods (PBI) oder direkte Bestimmung von Thyroxin (T_4)

d) ^{131}Trijodthyronin-in-vitro-Test

e) Suppressionstest

f) Szintigramm

2.1.: Bei diesen 1329 Patienten wurde folgende Therapiewahl getroffen:

Operation	159 Patienten	(12%)
Radiojodtherapie	711 Patienten	(53%)
Medikation mit antithyreoidalen Substanzen	459 Patienten	(35%)

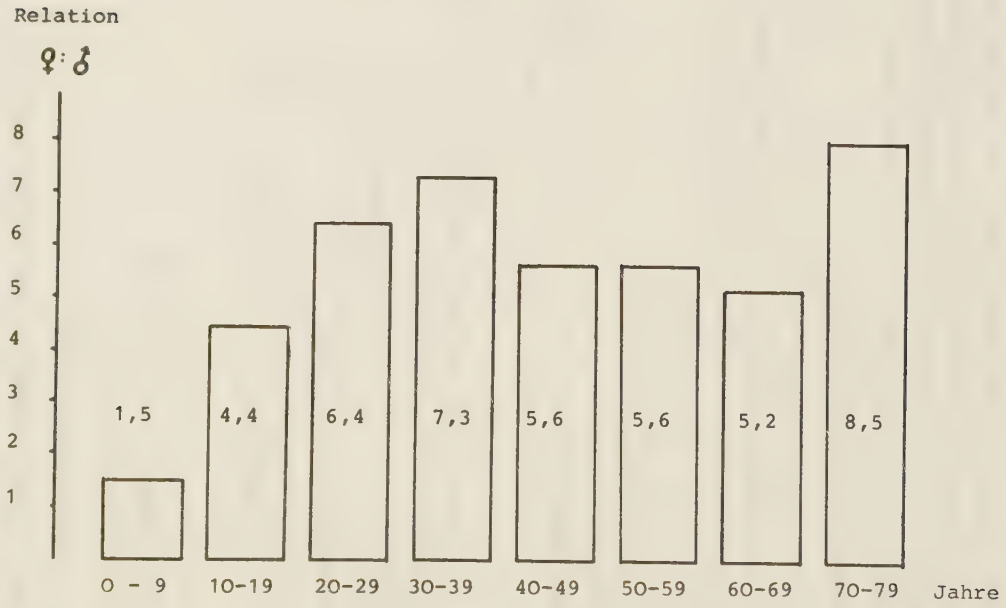
2.2.: Die Geschlechtsverteilung:

Männer: 195 Patienten (15%)

Frauen: 1134 Patienten (85%)

Es ergibt sich ein Verhältnis von 5,8 : 1 zugunsten der Frauen.

Abb. (2): Geschlechtsverteilung in den einzelnen Dezennien



Unterteilt man die Patienten nach dem Alter in zwei etwa gleich grosse Gruppen, so zeigt sich, dass bei der Gruppe jüngerer Patienten das Verhältnis etwas auf die Seite der Frauen, bei der Gruppe der älteren Patienten etwas auf die Seite der Männer verschoben ist:

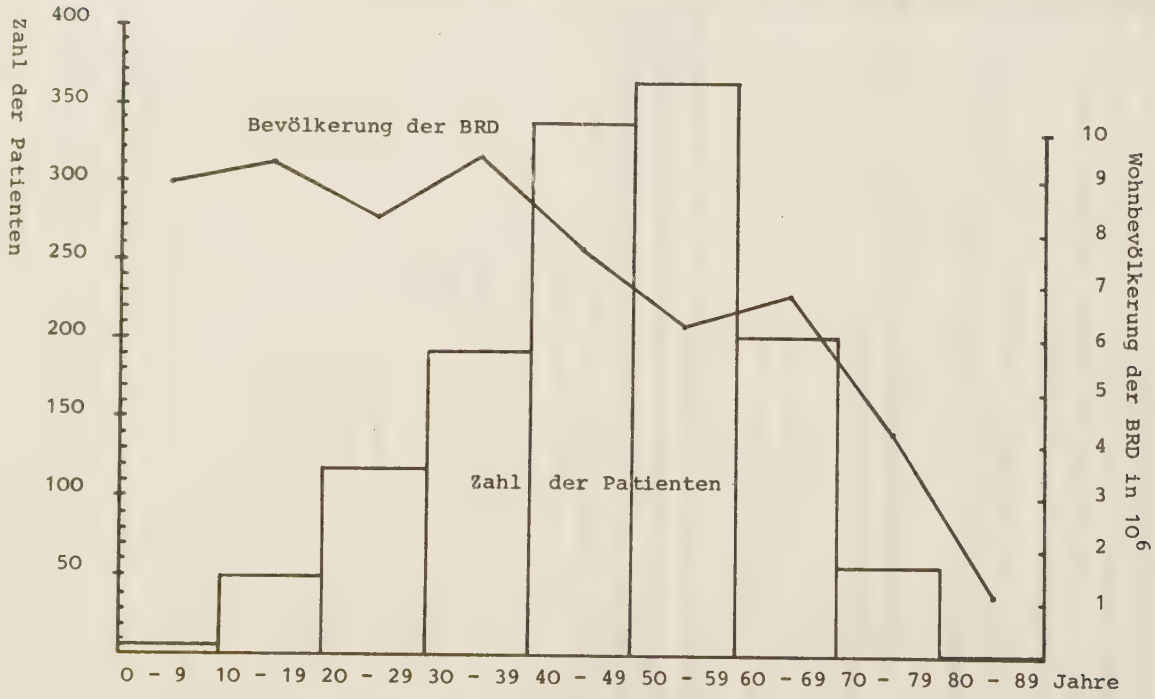
Patienten unter 50 Jahren (703): 6,0 : 1
Patienten über 50 Jahren (626): 5,8 : 1
zugunsten der Frauen

Die unterschiedliche Geschlechtsverteilung in verschiedenen Altergruppen zeigt Abbildung (2).

2.3.: Altersverteilung

Abbildung (3) zeigt die Altersverteilung der Hyperthyreosepatienten im Vergleich zur Altersverteilung der Gesamtbevölkerung. Das mittlere und höhere Alter ist deutlich bevorzugt: 72% aller Patienten sind älter als 40, 47% älter als 50.

Abb. (3): Altersverteilung der Hyperthyreose-Patienten im Vergleich zur Altersverteilung der Gesamtbevölkerung (32)



3. Auswahl der Patienten für diese Studie

Aus diesen 1329 Hyperthyreose-Patienten wurden zunächst alle diejenigen ausgewählt, bei denen eine medikamentöse Therapie eingeleitet wurde, ohne dass zuvor mit einer anderen Methode behandelt worden war. Das ergab eine Gruppe von 448 Patienten (37%). An dieser Gruppe wurde untersucht, bei wievielen medikamentös behandelten Hyperthyreosen zusätzlich eine Struma oder eine endokrine Ophthalmopathie vorlag.

Alle übrigen Ergebnisse wurden an denjenigen Patienten gewonnen, die

1. medikamentös behandelt wurden,
   (einschliesslich derjenigen Patienten, bei denen die Therapie alio loco eingeleitet wurde und die zur Fortführung der Therapie in die Schilddrüsenambulanz überwiesen wurden, und einschliesslich derjenigen Patienten, bei denen zuvor eine subtotale Strumektomie durchgeführt worden war,)
2. nach Einleitung der Medikation noch für mindestens ein halbes Jahr zu Kontrolluntersuchungen in die Schilddrüsenambulanz kamen, oder die trotz kürzerer Kontrollzeit doch nach allen für diese Untersuchung wichtigen Kriterien ausgewertet werden konnten.

Es handelt sich um 250 Patienten.

4. Fragestellung

1. Welche Symptome treten bei der Hyperthyreose auf?
2. Mit welcher Frequenz treten diese auf?
3. Ist die Symptomatik bei jüngeren Hyperthyreose-Patienten reichhaltiger als bei den älteren?
4. Welche Symptome wurden zuerst bemerkt?
5. Welche Zeitdauer verstreicht zwischen dem Beginn der Symptomatik und Einleitung der Therapie?
6. Welche Anfangsdosis wird bei der medikamentösen Therapie gewählt, und wie lange wird diese Dosis beibehalten?
7. Welches sind die Indikatoren, die zur Reduktion der Anfangsdosis führen?

Um diese Fragen zu beantworten, wurde die Patientenkartei der Schilddrüsenambulanz der II. Medizinischen Klinik der Universität Düsseldorf durchgesehen.

5. Ergebnisse zur Diagnostik

5.1.: Die ersten Symptome der Hyperthyreose

Hier wird angegeben, wie der Beginn der Hyperthyreose von den Patienten erlebt wird, bzw. wie er sich in der Anamnese darstellt. Die meisten Patienten schilderten den Beginn der Erkrankung mit mehreren Symptomen. Bei 12 der 250 Patienten war die Anfangssymptomatik nicht angegeben.

Tabelle (1) zeigt eine Liste der Frühsymptome, geordnet nach der Häufigkeit ihrer Nennung. In Tabelle (2a) und (2b) wird für die zehn meistgenannten Frühsymptome die Altersverteilung der Patienten dargestellt.
Bei einigen Frühsymptomen ist diese Altersverteilung charakteristisch. So wird das Symptom "Gewichtsverlust" von Patienten höheren Alters signifikant häufiger genannt, wogegen "Auftreten einer Struma" bevorzugt von jüngeren Patienten angegeben wird. (Letzteres mag seine Erklärung in der besonderen Auswahl der Patienten haben: Patienten höheren Alters, bei denen die Hyperthyreose zusammen mit einer Struma einhergeht, werden bevorzugt mit Radiojod behandelt und blieben deshalb hier unberücksichtigt.) Das Symptom "Herzklopfen, Tachycardie" zeigt eine vermehrte Nennung bei Patienten in den 40er Jahren, "Schwitzen, Schweissausbrüche" wird bevorzugt von Patienten zwischen 30 und 49 Jahren genannt.

Tabelle (1): Erstsymptome

Symptom		Anzahl der Patienten (238 Pat. = 100%)
1. Gewichtsverlust		137 (57,6%)
2. Nervosität		102 (42,9%)
3. Auftreten einer Struma		102 (42,9%)
4. Tachycardie, Herzklopfen		75 (31,5%)
5. Schwitzen		57 (23,9%)
6. Leistungsminderung, Schwäche(anfälle)		47 (19,7%)
7. Wärmeintoleranz		41 (17,2%)
8. Augenzeichen		30 (12,6%)
8.1. Exophthalmus	22 (9,2%)	
8.2. Tränen der Augen	11 (4,6%)	
8.3. Fremdkörpergefühl, Reiben, Brennen; Schleiersehen	11 (4,6%)	
8.4. Lidödem	9 (3,8%)	
8.5. Licht-, Windempfindlichkeit	7 (2,9%)	
8.6. Doppelbilder	4 (1,7%)	
8.7. Glanzauge	2 (0,8%)	
9. Haarausfall		30 (12,6%)
10. Schluckbeschwerden, Enge-, Druckgefühl		29 (12,2%)
11. (Ein-) Schlafstörungen		28 (11,8%)
12. (Belastungs-) Dyspnoe		25 (10,5%)
13. Depressionen		21 (8,8%)
14. Adynamie		17 (7,1%)
15. Diarrhöen		16 (6,7%)
16. Brechreiz, Übelkeit		14 (5.9%)
17. Schwindelgefühl		11 (4,6%)
18. Zittern		10 (4,2%)
19. Ödeme		10 (4,2%)

Tabelle (2a): Erstsymptome der Hyperthyreose, Altersverteilung (1)

	0-9 Jahre 3 Pat =100%	10-19 Jahre 19Pat =100%	20-29 Jahre 56Pat =100%	30-39 Jahre 47Pat =100%	40-49 Jahre 38Pat =100%	50-59 Jahre 45Pat =100%	60-69 Jahre 18Pat =100%	70-79 Jahre 11Pat =100%	80-100 Jahre 1 Pat = 100%
1. Gewichtsverlust	67%	42%	48%	51%	58%	78%	61%	73%	-
2. Nervosität	67%	63%	39%	40%	53%	42%	28%	18%	100%
3. Struma	-	47%	55%	51%	39%	22%	39%	27%	100%
4. Tachycardie	-	11%	32%	34%	50%	31%	17%	27%	-
5. Schwitzen	-	16%	20%	32%	34%	22%	11%	18%	100%
6. Schwäche	-	-	16%	19%	29%	24%	28%	18%	-
7. Wärmeintoleranz	-	16%	16%	13%	24%	22%	6%	18%	100%
8. Augenzeichen	-	16%	16%	9%	11%	11%	17%	18%	100%
9. Haarausfall	33%	11%	11%	13%	16%	9%	17%	18%	-
10. Schluckbeschwerden, Engegefühl	-	-	16%	13%	16%	11%	11%	9%	-

Tabelle (2b): Erstsymptome der Hyperthyreose, Altersverteilung (2)

	0-100 Jahre 238 Pat = 100%	0 - 39 Jahre 125 Pat = 100%	40-100 Jahre 113 Pat = 100%
1. Gewichtsverlust	58%	49%	67%
2. Nervosität	43%	44%	42%
3. Struma	43%	53%	32%
4. Tachycardie	32%	29%	35%
5. Schwitzen	24%	23%	25%
6. Schwäche	20%	14%	26%
7. Wärmeintoleranz	17%	14%	20%
8. Augenzeichen	17%	13%	12%
9. Haarausfall	13%	12%	13%
10. Schluckbeschwerden, Engegefühl	12%	12%	12%

5.2.: Die Symptomatik der Hyperthyreose zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung

In diesem Teil der Arbeit wird gezeigt, welche Symptome der Hyperthyreose bei der Eingangsuntersuchung durch Erheben der Anamnese und durch klinische Untersuchung erfasst werden konnten. 231 der 250 Patienten konnten für diesen Teil der Arbeit herangezogen werden. Bei den restlichen war eine Auswertung nicht möglich, da die Patienten bereits längere Zeit behandelt worden waren, bevor sie in die Schilddrüsenambulanz kamen.

Tabelle (3) zeigt die verschiedenen Symptome und die Häufigkeit ihrer Nennung. Tabelle (4a) und (4b) zeigt die Altersverteilung für die 10 häufigsten Symptome.

Die Struma war das häufigste Symptom im untersuchten Patientengut. Bei 87% der Patienten lag eine Struma vor, was umgekehrt bedeutet, dass bei 13% keine Struma vorlag. Die Struma ist demnach kein notwendiges Symptom der Hyperthyreose. Dies gilt verstärkt für die Patienten höheren Alters. Bei den Patienten unter 50 Jahren ist eine Struma bei mindestens 91% der Hyperthyreosen eines Dezenniums vorhanden, bei den Patienten über 50 Jahren dagegen nur bei maximal 74% (Tab. 4b). Für die Gruppe der Patienten unter 50 Jahren ergibt sich eine Beteiligung einer Struma bei 93% der Hyperthyreosen, für die Gruppe der Patienten über 50 Jahren bei 74% der Hyperthyreosen.

Das Symptom Gewichtsverlust, das sich anamnestisch recht gut objektivieren lässt, trat nach der Struma am häufigsten auf. Von älteren Patienten wurde es etwas häufiger angegeben. Diagnostisch verwertbar wird dieses Symptom erst, wenn der Gewichtsverlust trotz gesteigertem Appetit auftritt. Nur so ist eine gewisse Abgrenzung gegenüber konsumierenden Erkrankungen möglich. (11)

Ebensooft wie Gewichtsverlust wurde das Symptom "Nervosität" registriert. Als motorische Unruhe ist dieses Symptom recht auffällig. Ihm kommt jedoch eine geringe diagnostische Wertigkeit zu, da es ausgesprochen unspezifisch ist (29). Nach GÜNTHER und LAUBINGER kann dem Symptom ein gewisser diagnostischer Wert zukommen, wenn die Patienten gefragt werden, ob sie schon immer nervös gewesen seien oder ob die Nervosität erst im Zusammenhang mit den anderen Beschwerden aufgetreten sei (11).

Tabelle (3): Die Symptomatik der Hyperthyreose zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung

Symptom	Anzahl der Patienten (231 Pat = 100%)
1. Struma	201 (87,0%)
2. Gewichtsverlust	148 (64,1%)
3. Nervosität	148 (64,1%)
4. Tremor	135 (58,4%)
5. Tachycardie	126 (54,5%)
6. Augenzeichen	117 (50,6%)
6.1. Lidödem	53 (22,9%)
6.2. Exophthalmus	43 (18,6%)
6.3. Glanzauge	29 (12,6%)
6.4. Tränen der Augen	27 (11,7%)
6.5. Fremdkörpergefühl, Reiben, Brennen; Schleiersehen	22 (9,5%)
6.6. Licht-, Windempfindlichkeit	20 (8,7%)
6.7. Doppelbilder	6 (2,6%)
7. Schwitzen	116 (50,2%)
8. Typische Hautbeschaffenheit	105 (45,5%)
9. Wärmeintoleranz	95 (41,1%)
10. Schluckbeschwerden, Enge-, Druckgefühl	62 (26,8%)
11. Leistungsminderung, Schwäche	52 (22,5%)
12. Haarausfall	49 (21,2%)
13. (Belastungs-) Dyspnoe	31 (13,4%)
14. (Ein-) Schlafstörungen	30 (13,0%)
15. Diarrhöen	26 (11,3%)
16. Adynamie	22 (9,5%)
17. Depressionen	21 (9,1%)
18. Brechreiz, Übelkeit	14 (6,1%)
19. Ödeme	14 (6,1%)
20. Schwindelgefühl	14 (6,1%)
21. Abbrechen der Fingernägel	10 (2,2%)
22. Konzentrationsschwäche	1 (0,4%)

Tabelle (4a): Altersverteilung der 10 häufigsten Symptome (1)

	0 - 9 Jahre 3 Pat =100%	10-19 Jahre 18Pat =100%	20-29 Jahre 55Pat =100%	30-39 Jahre 46Pat =100%	40-49 Jahre 35Pat =100%	50-59 Jahre 43Pat =100%	60-69 Jahre 19Pat =100%	70-79 Jahre 11Pat =100%	80-89 Jahre - -	90-99 Jahre 1Pat =100%
1. Struma	100%	94%	91%	93%	94%	74%	74%	73%	-	100%
2. Gewichtsverlust	67%	50%	58%	59%	66%	81%	63%	73%	-	-
3. Nervosität	100%	78%	62%	72%	63%	58%	68%	27%	-	100%
4. Tremor	33%	56%	58%	59%	51%	67%	53%	64%	-	100%
5. Tachycardie	33%	28%	64%	59%	74%	42%	47%	36%	-	100%
6. Augenzeichen	67%	72%	45%	57%	43%	51%	47%	36%	-	100%
7. Schwitzen	100%	50%	51%	65%	46%	44%	37%	27%	-	100%
8. Typische Hautbeschaffenheit	33%	44%	40%	43%	46%	53%	47%	55%	-	-
9. Wärmeintoleranz	33%	33%	40%	37%	51%	44%	32%	55%	-	-
10. Schluckbeschwerden, Engegefühl	-	17%	27%	30%	29%	33%	26%	9%	-	-

Tabelle (4b): Altersverteilung der 10 häufigsten Symptome (2)

	0-100 Jahre 231 Pat = 100%	0 - 39 Jahre 122 Pat = 100%	40-100 Jahre 109 Pat = 100%
1. Struma	87%	93%	81%
2. Gewichtsverlust	64%	57%	72%
3. Nervosität	64%	69%	59%
4. Tremor	58%	57%	60%
5. Tachycardie	55%	56%	53%
6. Augenzeichen	51%	54%	47%
7. Schwitzen	50%	57%	42%
8. Typische Hautbeschaffenheit	46%	42%	50%
9. Wärmeintoleranz	41%	38%	45%
10. Schluckbeschwerden, Engegefühl	27%	26%	28%

5.3.: Anzahl der Symptome in Abhängigkeit vom Manifestationsalter

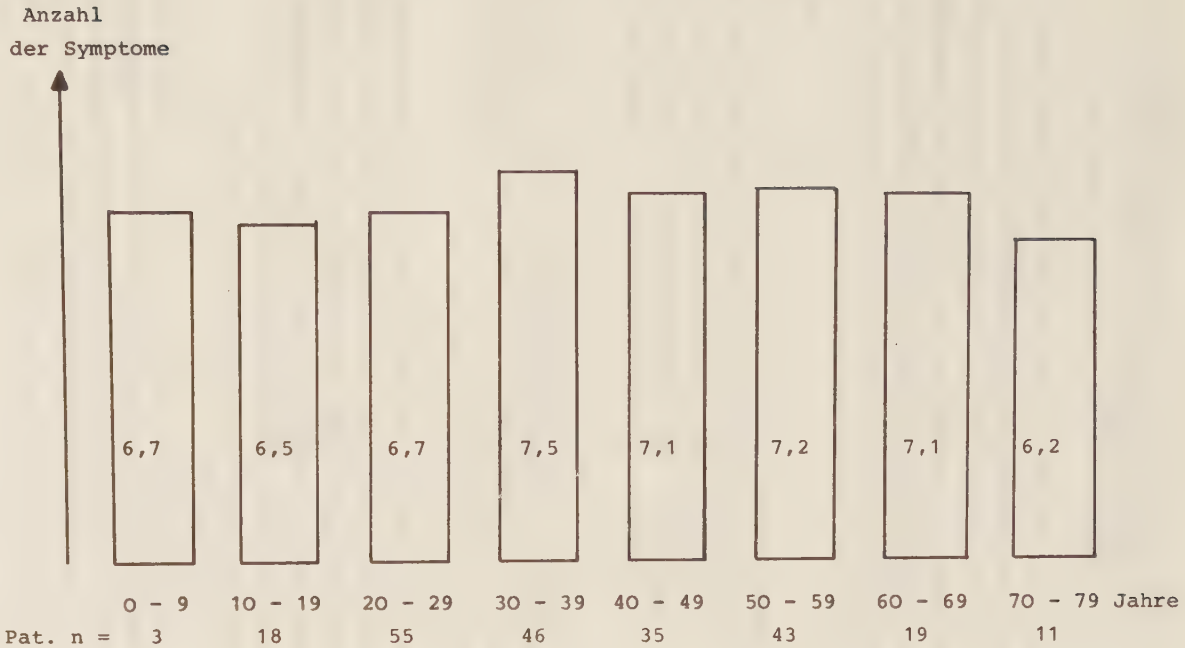
Entgegen früheren Angaben gilt die Hyperthyreose heute als eine bevorzugte Erkrankung des mittleren und höheren Alters. Diese Entwicklung wird von einigen Autoren mit einer Verschiebung des Manifestationsalters nach oben erklärt, während andere die durch Jodstoffwechsel-Kenntnisse erheblich verbesserte Diagnostik dafür verantwortlich machen. Viele jüngere Kropfträger seien früher irrtümlicherweise für hyperthyreot und manche ältere Hyperthyreose-Kranke wegen ihrer spärlichen Symptomatik für euthyreot gehalten worden.

Diese Annahme einer spärlichen Symptomatik bei älteren Patienten und einer reichhaltigeren bei jüngeren wurde überprüft. Hierfür wurde für jedes Dezennium die durchschnittliche Anzahl der bei der Erstuntersuchung festgestellten Symptome ermittelt - Abb. (4). Zugrunde gelegt wurde dabei die Liste der Symptome aus Tabelle (3).

Es zeigt sich, dass die Anzahl der Symptome in allen Dezennien in etwa gleicher Höhe liegt, bei den älteren Patienten eher etwas höher. Bei den Patienten unter 40 Jahren wurden durchschnittlich 6,9 Symptome ermittelt, bei den Patienten über 40 Jahren 7,0 Symptome.

Die Annahme einer spärlichen Symptomatik bei älteren Patienten konnte also - was die Gesamtzahl aller Symptome betrifft - beim untersuchten Patientengut nicht bestätigt werden.

Abb. (4): Durchschnittliche Anzahl an Symptomen
in den einzelnen Dezennien



5.4.: Struma und endokrine Ophthalmopathie bei Hyperthyreose

Die Schilddrüsenüberfunktion kann mit einer Struma und mit einer endokrinen Ophthalmopathie einhergehen. Unter den 448 Patienten, deren Hyperthyreose medikamentös behandelt wurde, befanden sich 80% mit einer Struma und 28% mit einer endokrinen Ophthalmopathie. Im Detail ergab sich dabei folgende Verteilung:

		weibl:männl
Hyperthyreose	448 Pat (100%)	5,4:1
mit Struma und Ophthalmopathie	105 Pat (23%)	4,0:1
mit Struma ohne Ophthalmopathie	254 Pat (57%)	6,7:1
ohne Struma mit Ophthalmopathie	24 Pat (5%)	3,8:1
ohne Struma ohne Ophthalmopathie	65 Pat (15%)	4,9:1

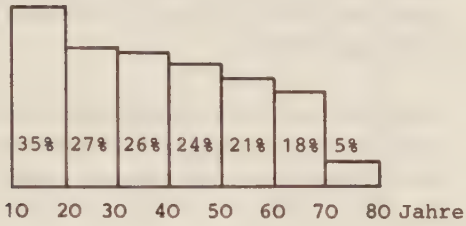
Es zeigt sich, dass der Anteil der Patienten mit endokriner Ophthalmopathie beim männlichen Geschlecht höher ist als beim weiblichen.

Die Altersverteilung wird in Abb. (5) veranschaulicht. Dabei fällt auf, dass der Anteil an Patienten mit Hyperthyreosen, bei denen eine Struma, nicht jedoch eine endokrine Ophthalmopathie vorlag, in allen Altersgruppen etwa konstant blieb. Mit etwas mehr als der Hälfte stellte diese Hyperthyreoseform den grössten Anteil dar.

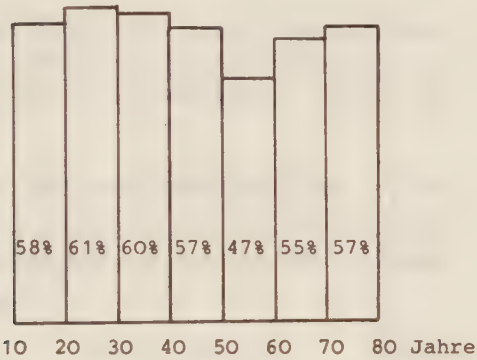
Hyperthyreosen mit Struma und endokriner Ophthalmopathie, also die Hyperthyreosen der symptomreichsten Form, wurden bei 35% der Patienten zwischen 10 und 19 Jahren beobachtet. Mit zunehmendem Alter trat diese Form dann immer weniger auf. Dagegen trat die symptomärmste Form ohne Struma und

Abb. (5): Prozentualer Anteil der verschiedenen Hyperthyreoseformen an den Hyperthyreosen der einzelnen Dezennien.

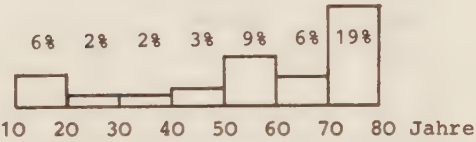
Hyperthyreosen mit Struma und endokr. Ophthalmop.



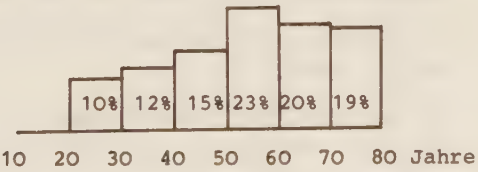
Hyperthyreosen mit Struma, ohne endokr. Ephthalmop.



Hyperthyreosen ohne Struma, mit endokr. Ophthalmop.



Hyperthyreosen ohne Struma, ohne endokr. Ophthalmop.



ohne endokrine Ophthalmopathie, die bei Patienten unter 20 Jahren überhaupt nicht beobachtet wurde, mit zunehmendem Alter immer häufiger auf. Jenseits des 50. Lebensjahres hatten mehr Patienten eine solche symptomarme Hyperthyreose als eine Hyperthyreose mit Struma und endokriner Ophthalmopathie.

Hyperthyreosen, bei denen zwar eine endokrine Ophthalmopathie, nicht jedoch eine Struma vorlag, wurden am wenigsten registriert; in höherem Alter traten sie etwas häufiger auf.

Hinsichtlich Art der Struma bzw. Ophthalmopathie erfolgte eine genauere Untersuchung an der Gruppe der 250 Patienten, die längere Zeit beobachtet werden konnten.

5.4.1.: Manifestationsformen der Struma

Bei 217 (78%) der 250 Patienten lag eine Struma vor. Diese Gruppe gliederte sich folgendermassen auf:

			weibl : männl
Struma	217 Pat	(100%)	4,3 : 1
diffus	163 Pat	(75%)	3,7 : 1
knotig	50 Pat	(23%)	11,5 : 1
rezidiviert	8 Pat	(4%)	3,0 : 1

Von den Rezidivstrumen wurden 3 gleichzeitig als "diffus", 1 gleichzeitig als "knotig" gewertet; bei den übrigen Rezidivstrumen lag keine weitere Angabe vor.

Dreiviertel aller Strumen waren diffus, ein knappes Viertel knotig.

Bei den knotigen Strumen zeigt sich eine ausgeprägte Bevorzugung des weiblichen Geschlechts.

Tabelle (5): Verschiedene Strumaqualitäten - Altersverteilung

	0 - 9 Jahre	10-19 Jahre	20-29 Jahre	30-39 Jahre	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-79 Jahre	80-89 Jahre	90-99 Jahre
Struma	4	18	53	45	37	37	14	8	-	1
	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%		100%
diffus	4	16	40	38	27	26	6	6	-	-
	100%	89%	75%	84%	73%	70%	43%	75%		
knotig	-	2	12	7	9	11	6	2	-	1
		11%	23%	16%	24%	30%	43%	25%		100%
rezidiviert	-	-	3	-	1	1	3	-	-	-
			6%		3%	3%	21%			

Von den Rezidivstrumen waren einige gleichzeitig als diffus bzw. knotig gekennzeichnet.
So ergibt die Summe der Prozentwerte nicht immer 100.

Einen Überblick über die Verteilung der verschiedenen Strumaqualitäten innerhalb der einzelnen Dezennien bietet Tabelle (5). Sie zeigt, dass der relative Anteil der knotigen Strumen mit zunehmendem Alter steigt. In der Gruppe der Patienten unter 40 Jahren beträgt der Anteil der knotigen Strumen 18%, in der Gruppe der Patienten über 40 Jahren dagegen 30%.

5.4.2.: Manifestationsformen der endokrinen Ophthalmopathie

Bei 78 (31%) der 250 Patienten lag eine endokrine Ophthalmopathie vor. Diese Gruppe gliedert sich folgendermassen auf:

		weibl : männl
Endokr. Ophthalmopathie	78 Pat (100%)	3,6 : 1
Exophthalmus	36 Pat (46%)	2,6 : 1
Lidödem	58 Pat (74%)	4,8 : 1
Augenmuskellähmung	4 Pat (5%)	4 : 0
Exophth. u. Lidödem	26 Pat (33%)	4,2 : 1

Bei Dreiviertel der Patienten trat die endokrine Ophthalmopathie auf als Lidödem, bei knapp der Hälfte als Exophthalmus. Beide Symptome zusammen lagen bei einem Drittel der Patienten vor. Augenmuskellähmungen wurden nur bei 4 Patienten beobachtet.

Während bei den weiblichen Patienten das Lidödem deutlich dominierte, traten bei den männlichen Patienten Lidödem und Exophthalmus etwa gleich häufig auf.

Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Manifestationsformen der endokrinen Ophthalmopathie innerhalb der einzelnen Dezennien zeigt Tabelle (6). Dabei wird deutlich, dass mit zunehmendem Alter Exophthalmus seltener und stattdessen das Lidödem häufiger auftritt.

Tabelle (6): Manifestationen der endokrinen Ophthalmopathie - Altersverteilung

	0 - 9 Jahre	10-19 Jahre	20-29 Jahre	30-39 Jahre	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-79 Jahre	80-89 Jahre	90-99 Jahre
Endokrine Ophthalmopathie	1 100%	10 100%	13 100%	18 100%	11 100%	15 100%	7 100%	2 100%	-	1 100%
Exophthalmus	-	6 60%	7 54%	10 56%	4 36%	6 40%	3 43%	-	-	-
Lidödem	-	5 50%	9 69%	14 78%	9 82%	12 80%	7 100%	1 50%	-	1 100%
Augenmuskel-lähmung	-	1 10%	1 8%	-	1 9%	-	-	1 50%	-	-

6. Ergebnisse zur Therapie

6.1.: Wahl des Therapieverfahrens

Häufigkeitsverteilung

Wie bereits erwähnt, stehen für die Therapie der Hyperthyreose drei verschiedene Verfahren zur Verfügung: die Operation, die Radiojodbehandlung und die Medikation mit antithyreoidalen Substanzen. Für die Wahl des Verfahrens sind eine Reihe von Kriterien von Bedeutung, insbesondere

- das Lebensalter des Kranken
- Grösse und Beschaffenheit der Schilddrüse
- An- oder Abwesenheit bzw. Intensität von endokrinen Augensymptomen (16).

Bei dem untersuchten Patientengut von 1 329 Hyperthyreosekranken ergab sich dabei folgende Verteilung:

Operation	159 Pat	(12,0%)
Radiojod	711 Pat	(53,5%)
Medikation	459 Pat	(34,5%)

Geschlechtsverteilung

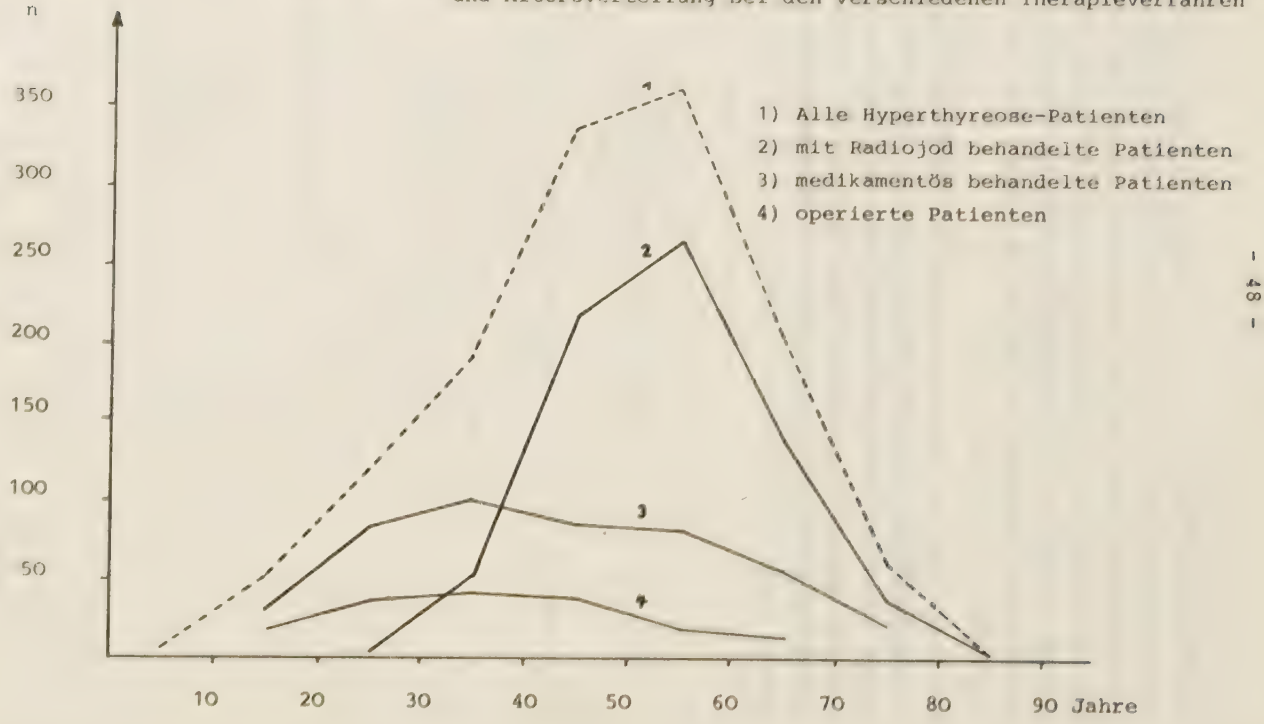
	weibl : männl
Operation	7,0 : 1
Radiojod	6,0 : 1
Medikation	5,3 : 1

Altersverteilung

Für Patienten unter 35 Jahren steht die Radiojodtherapie wegen der möglichen malignen Entartung des bestrahlten Drüsengewebes nur in besonderen Ausnahmefällen zur Verfügung. Besonders aus diesem Grunde ist die Altersverteilung der Patienten bei den verschiedenen Therapieverfahren typisch. Abb. (6)

Die Kurve der mit Radiojod behandelten Hyperthyreosen steigt zwischen 30 und 50 Jahren steil an und hat ihren Gipfel zwischen 50 und 60 Jahren, während die medikamentös und operativ behandelten Hyperthyreosen bei flacherem Kurvenverlauf ihr Häufigkeitsmaximum zwischen 30 und 40 Jahren haben.

Abb. (6): Altersverteilung aller Hyperthyreose-Patienten
und Altersverteilung bei den verschiedenen Therapieverfahren



6.2.: Ergebnisse zur medikamentösen Therapie

6.2.: Dauer zwischen Beginn der Symptomatik und Einleitung der medikamentösen Therapie

Es sollte untersucht werden, wieviel Zeit zwischen dem Beginn der Symptomatik der Hyperthyreose und dem Einleiten einer thyreostatischen Therapie bei unseren Patienten verstrich. Da die Symptomatik der Schilddrüsenüberfunktion schleichend beginnt und da der Hyperthyreotiker eher zur Dissimulation als zur Aggravation neigt (2), konnten über den Zeitpunkt des Beginns, besonders wenn dieser längere Zeit zurücklag, häufig nur ungenaue Angaben gemacht werden. Eine Aufgliederung nach Monaten war deshalb nur für das erste Vierteljahr sinnvoll.

Bei 177 der 250 untersuchten Patienten wurden Angaben hinsichtlich des Beginns der Symptomatik gemacht. Für die Dauer bis zum Eintritt der thyreostatischen Therapie ergab sich dabei folgende Verteilung:

1 Monat	-	14 Patienten (8%)
2 Monate	-	18 Patienten (10%)
3 Monate	-	26 Patienten (15%)
4 - 6 Monate	-	39 Patienten (22%)
7 - 9 Monate	-	26 Patienten (15%)
10 -12 Monate	-	20 Patienten (11%)
13 -18 Monate	-	9 Patienten (5%)
19 -24 Monate	-	5 Patienten (3%)
über 24 Monate	-	20 Patienten (11%)

1/4 Jahr nach Beginn der Symptomatik war die thyreostatische Therapie somit bei 33% der Patienten eingeleitet, 1/2 Jahr danach bei 55% und nach 1 Jahr bei 81%.

6.2.2.: Wahl des Medikaments

Zur medikamentösen Behandlung der Hyperthyreose stehen Derivate des Harnstoffs, pflanzliche Wirkstoffe und anorganische Präparate zur Verfügung.

Folgende Präparate kamen in dem untersuchten Patientengut zur Anwendung:

	Handelsname	Substanz oder chem. Bezeichnung
pflanzliche Wirkstoffe:	Lycocyn^{R}	Extr. Lycopi europei ex herba rec.
	Thyreogutt^{R}	Extr. aus Leonurus (90%) und Lycopus (10%)
Harnstoffderivate:	Favistan^{R}	Methylmercaptoimidazol (Methimazol)
	Propycil^{R}	Propyl-Thiouracil
	neo-morphazole^{R}	Carbimazol
anorganische Präparate:	Irenat^{R}	Natrium-Perchlorat

Bei 448 der 459 Patienten, denen eine medikamentöse Therapie empfohlen wurde, wurde diese in der Schilddrüsenambulanz eingeleitet. Dabei ergab sich folgende Häufigkeitsverteilung der Präparate:

Methylmercaptoimidazol	351 Pat.	(78%)
Carbimazol	77 Pat.	(17%)
Propyl-Thiouracil	13 Pat.	(3%)
andere:	7 Pat.	(2%)
Lycocyn^{R}	4 Pat.	
Thyreogutt^{R}	2 Pat.	
Natrium-Perchlorat	1 Pat.	

Tabelle (7) zeigt, bei welchen Hyperthyreoseformen (An- bzw. Abwesenheit von Struma und endokriner Ophthalmopathie) welche Medikamente zur Anwendung kamen. Eine deutliche Bevorzugung bestimmter Präparate bei bestimmten Hyperthyreoseformen ist nicht zu erkennen.

Bei allen Hyperthyreoseformen wurde Methylmercaptoimidazol in mehr als der Hälfte der Fälle angewendet. Bei Formen ohne Ophthalmopathie wurde es relativ häufiger verordnet. (92% bzw. 82%) als bei Formen mit Ophthalmopathie (67% bzw. 50%). Umgekehrt wurde Carbimazol bei Patienten mit Ophthalmopathie häufiger verordnet (24% bzw. 45%) als bei Patienten ohne Ophthalmopathie (15% bzw. 6%). Propycil wurde nur in 15 Fällen (3%) verordnet, wobei alle Patienten eine Struma aufwiesen. Nur bei 7 Patienten (2%) wurden andere Medikamente angewendet: Natrium-Perchlorat, Lycocyn^{R} oder Thyreogutt^{R}.

Tabelle (7)

Präparat	Hyperthyreoseform			
	mit Struma, mit Ophthalmopathie	mit Struma, ohne Ophthalmopathie	ohne Struma, mit Ophthalmopathie	ohne Struma, ohne Ophthalmopathie
	105 Pat (= 100%)	254 Pat (= 100%)	24 Pat (= 100%)	65 Pat (= 100%)
Methylmercapto-imidazol	70 (66,7%)	209 (82,3%)	12 (50,0%)	60 (92,3%)
Carbimazol	25 (23,8%)	37 (14,6%)	11 (45,8%)	4 (6,2%)
Propyl-Thiouracil	8 (7,6%)	5 (2,0%)	-	-
andere	2 (1,9%)	3 (1,2%)	1 (4,2%)	1 (1,5%)

6.2.3.: Anfangsdosierung

Bei der medikamentösen Therapie der Hyperthyreose unterscheidet man zwischen Initial- und Dauerbehandlung. Die Anfangsdosis soll höher gewählt werden als die Dauerdosis. Sie richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung, für den der klinische Befund massgeblicher ist als die Jodstoffwechseldaten. Endokrine Augenveränderungen geben zu vorsichtiger Dosierung Anlass (16,19).

Die Anfangsdosis sollte für Methylmercaptoimidazol bei 30 - 60 mg per die liegen, für Propylthiouracil bei 150 - 600 mg und für Carbimazol bei 30 - 60 mg (16, 20, 26).

Die im untersuchten Patientengut verordneten Anfangsdosierungen sind aus Abb. (7a, b) zu entnehmen. Bei 36 der 250 Patienten war eine Auswertung hinsichtlich der Anfangsdosierung nicht möglich, da in der Schilddrüsenambulanz nur eine anderenorts bereits eingeleitete Therapie fortgeführt wurde.

6.2.4.: Zeitpunkt der ersten Dosisreduktion

Die hohe Anfangsdosis wird schrittweise reduziert, sobald die thyreostatische Therapie wirksam wird. Dies kann am Rückgang der klinischen Symptomatik und an Hand der Laboratoriumsbefunde festgestellt werden. Verschlechtern sich Augensymptome oder Struma, so muss die Dosis ebenfalls reduziert werden; in diesem Fall wurde durch zu hohe Dosierung eine hypophysäre Reaktion bewirkt.

Der Zeitpunkt der ersten Dosisreduktion ist aus Abbildung (8) ersichtlich.

Am häufigsten, nämlich in 20% aller Fälle, erfolgte die erste Dosisreduktion in der 3. Behandlungswoche. Da bei 2%

der Patienten die Anfangsdosis bereits in der ersten Woche und bei weiteren 10% in der zweiten Woche reduziert wurde, ist bis zum Ablauf der 3. Behandlungswoche also bei insgesamt 32% der Patienten eine Reduktion der Anfangsdosierung durchgeführt worden. Bis zur 5. Woche wurde dann bei insgesamt 52% der Patienten die Anfangsdosis verringert, bis zur 10. Woche bei 83% der Patienten.

Abb. (9a,b) zeigt den Zeitpunkt der ersten Dosisreduktion, aufgegliedert nach verschiedenen Präparaten und Dosierungen. Dabei wird deutlich, dass bei Carbimazol die Anfangsdosis am längsten beibehalten wurde, und es bei Propylthiouracil am frühesten zur Dosisreduktion kam. Der Anteil der Patienten, bei dem bis zur 5. Woche eine Dosisreduktion durchgeführt wurde, gliedert sich folgendermassen auf:

Methylmercaptoimidazol	56%
Carbimazol	28%
Propylthiouracil	73%

Auch zwischen der Höhe der Anfangsdosis und der Zeitdauer, die diese beibehalten wurde, besteht ein Zusammenhang. Bei niedrigeren Dosen wurde die Anfangsdosis häufig länger, bei höheren Dosen häufig kürzer verordnet. So wurde bei einer Anfangsdosis von 30 mg und von 40 mg Methylmercaptoimidazol die erste Dosisreduktion jeweils bei 38% der Patienten innerhalb der ersten 5 Wochen durchgeführt. Im selben Zeitraum wurde jedoch bei 67% der Patienten, die mit 60 mg Anfangsdosis behandelt wurden und bei 70% der Patienten, die mit 80 mg Anfangsdosis behandelt wurden, die Dosis reduziert. Abb. (9a, b).

Abb. (7a): Anfangsdosierung

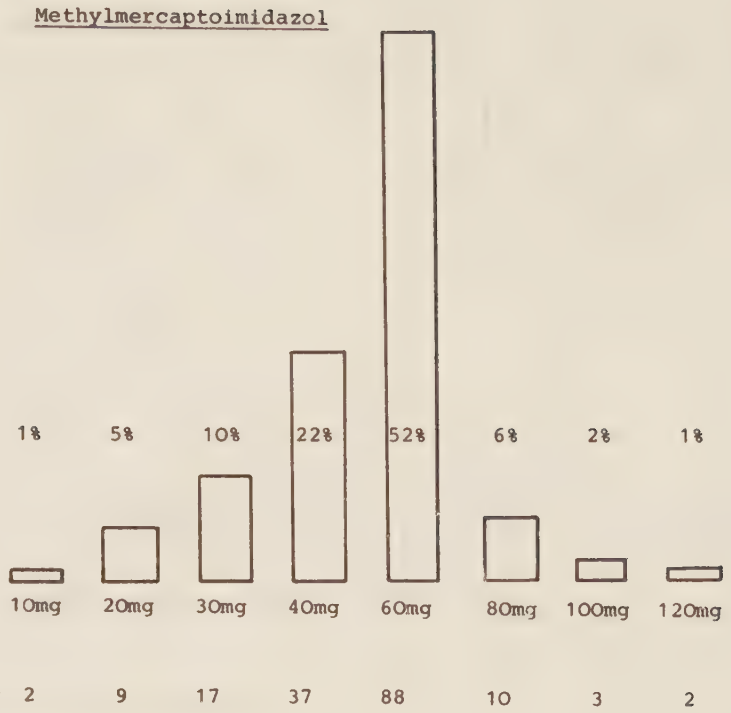


Abb. (7b): Anfangsdosierung

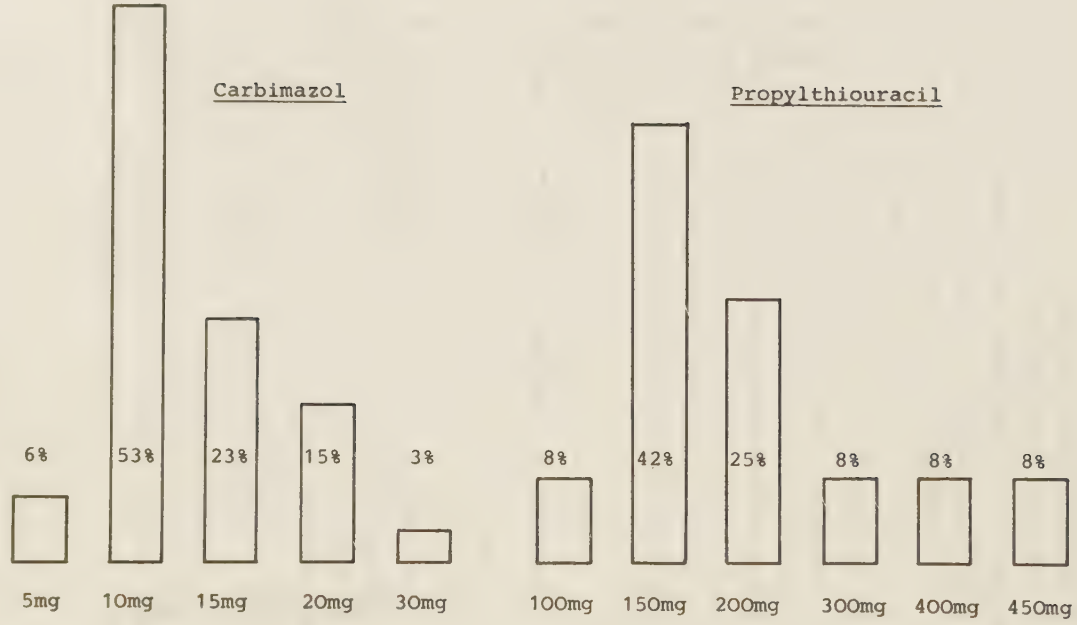


Abb. (8): Zeitpunkt der ersten Dosisreduktion

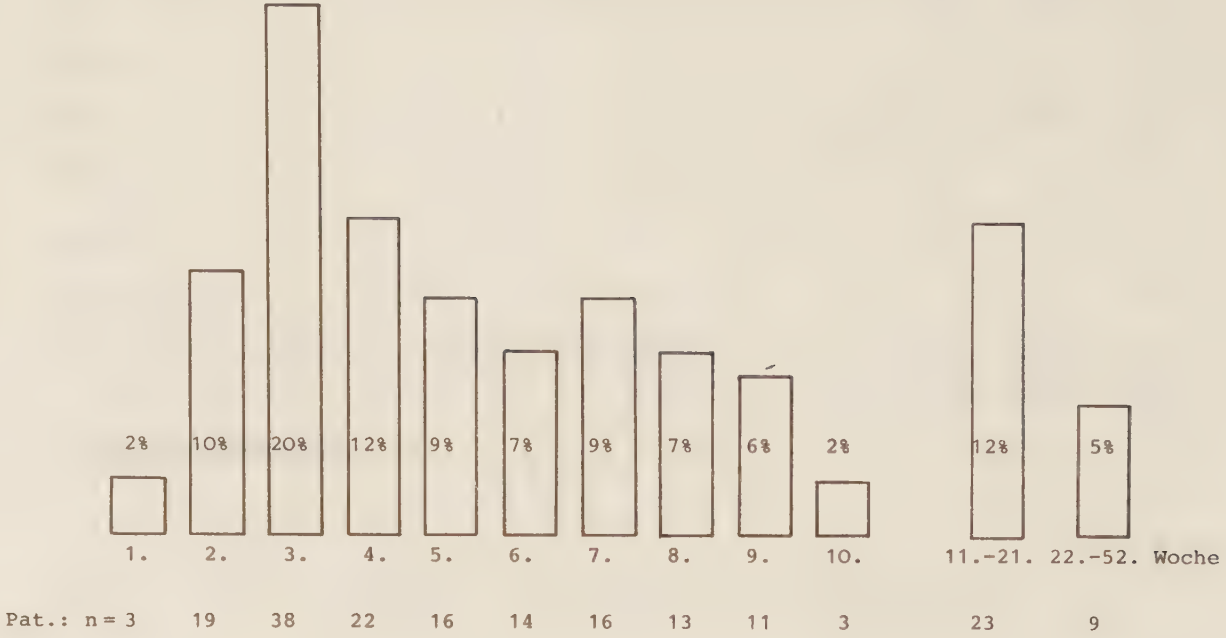


Abb. (9a): Höhe der Anfangsdosis und Zeitpunkt der ersten Dosisreduktion

Methylmercaptoimidazol

	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche	6. Woche	7. Woche	8. Woche	9. Woche	10. Woche	11.-21. Woche	22.-52. Woche	Keine Angabe	insgesamt
10 mg	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	2
20 mg	-	-	-	2	-	-	1	-	-	1	1	1	3	9
30 mg	-	4	1	1	-	-	2	2	2	-	3	1	1	17
40 mg	-	3	4	4	1	4	2	3	3	1	4	3	5	37
60 mg	1	6	23	9	13	4	5	5	4	-	8	-	10	88
80 mg	1	3	2	1	-	1	1	-	-	1	-	-	-	10
100 mg	-	-	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	3
120 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2
Summe	3	16	31	17	15	10	12	10	9	3	16	5	21	168

Abb. (9b): Höhe der Anfangsdosis und Zeitpunkt der ersten Dosisreduktion

Carbimazol

	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche	6. Woche	7. Woche	8. Woche	9. Woche	10. Woche	11.-21. Woche	22.-52. Woche	Keine Angabe	insgesamt
5 mg	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	2
10 mg	-	-	2	1	-	1	-	2	-	-	6	3	3	18
15 mg	-	-	1	1	-	-	2	1	-	-	1	1	1	8
20 mg	-	1	-	1	-	1	1	-	-	-	-	-	1	5
30 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
Summe	-	2	3	3	-	2	4	3	1	-	7	4	5	34

Propylthiouracil

100 mg	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
150 mg	-	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	1	5
200 mg	-	-	1	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	3
300 mg	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
400 mg	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
450 mg	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Summe	-	1	4	2	1	2	-	-	1	-	-	-	1	12

6.2.5.: Indikatoren der ersten Dosisreduktion

Die hohe Anfangsdosis bei der medikamentösen Therapie der Hyperthyreose wird reduziert, sobald die thyreostatische Therapie wirksam wird. Dies kann an Hand der Laboratoriumsbefunde und am Rückgang der klinischen Symptomatik festgestellt werden. Verschlechtern sich Augensymptome oder Struma, so muss die Dosis ebenfalls reduziert werden.(19) In diesem Fall wurde durch zu hohe Dosierung eine hypophysäre Reaktion provoziert. Als Indikator zur Reduktion der Anfangsdosis kommen in Frage:

erstens klinische Kriterien, besonders:

- Grössenzunahme der Struma
- Aggravation der endokrinen Ophthalmopathie
- Verlangsamung des Pulses
- Gewichtszunahme
- Besserung des subjektiven Befindens

zweitens Laborwerte. An der Schilddrüsenambulanz der Universitätskliniken Düsseldorf kamen insbesondere folgende Laborwerte zur Anwendung:

- Bestimmung des Hormonjods im Blut (PBI)
- Thyroxin-in-vitro-Test (T4)
- Trijodthyronin-in-vitro-Test (RT_3U) = T_3-Test
- Effective Thyroxine Ratio = ETR-Test

Bei 182 der 250 Patienten konnte ermittelt werden, was als Indikator zur ersten Dosisreduktion diente. Es ergab sich dabei folgende Verteilung:

Grössenzunahme der Struma	5 Pat	(3%)
Aggravation der end. Ophth.	11 Pat	(6%)
Verlangsamung des Pulses	71 Pat	(39%)

Gewichtszunahme	55 Pat	(30%)
Besserung des subj. Befindens	96 Pat	(53%)
Laborwerte	103 Pat	(57%)
PBI / T_4	101 Pat	(55%)
T_3	9 Pat	(5%)
ETR	19 Pat	(10%)

Bei den meisten Fällen führten mehrere klinische Befunde und Laborwerte zur Dosisreduktion. Aus diesem Grunde liegt die Summe der Prozentwerte über 100.

6.2.6.: Begleitmedikation mit Schilddrüsenhormonen

Die Hemmung der thyreoidalen Hormonsynthese durch antithyreoidale Medikamente führt zu einem Absinken des Hormonjodspiegels im Blut. Dies kann trotz der Störung im Regelkreis zu einer Reaktion des Hypophysenvorderlappens führen. Daher muss bei jeder Behandlung mit antithyreoidalen Medikamenten mit einer strumigenen oder ophthalmogenen Reaktion gerechnet werden. (10)

Aus diesem Grunde ist eine Begleitmedikation mit Schilddrüsenhormonen erforderlich. Diese Begleitmedikation kann direkt mit der thyreostatischen Therapie einsetzen, spätestens jedoch muss mit ihr begonnen werden, wenn der Schilddrüsenhormonspiegel abfällt. (15)

Im untersuchten Patientengut wurde folgendermassen verfahren:

Eine Begleittherapie mit Schilddrüsenhormonen

wurde nicht eingeleitet	9 Pat	(3,6%)
wurde eingeleitet	241 Pat	(96,4%)
sofort	190 Pat	(76,0%)
später	45 Pat	(18,0%)
während des 1. Monats	24 Pat	(9,6%)
- 1. Monatshälfte	10 Pat	(4,0%)
- 2. Monatshälfte	14 Pat	(5,6%)
während des 2. Monats	10 Pat	(4,0%)
während des 3. Monats	6 Pat	(2,4%)
nach dem 3. Monat	5 Pat	(2,0%)
keine Zeitangabe möglich	6 Pat	(2,5%)

Folgende Präparate kamen in der Schilddrüsenambulanz zur Anwendung:

L-Thyroxin:

L-Thyroxin "Henning"^{R}

Euthyrox^{R}

L-Trijodthyronin:

Thybon^{R}

L-Trijodthyronin und L-Thyroxin-Kombination

Novothyral^{R}

Thyroidea sicca Präparate mit schilddrüsenhormonwirksamen Jodproteinen:

Thyreoid-Dispert^{R}

Thyreoidin "Merck"^{R}

Dabei ergab sich folgende Häufigkeitsverteilung (241 Pat = 100%):

Thyroxin®	36 Pat (14,9%)
Euthyrox®	37 Pat (15,4%)
Thybon®	2 Pat (0,8%)
Novothyral®	131 Pat (54,4%)
Thyreoidin®/ Thyreoid-Dispert®	35 Pat (14,5%)

6.2.7.: Andere Medikation

Ovulationshemmer: In 24 Fällen wurden gleichzeitig mit den Thyreostatika hormonale Antikonzeptiva eingenommen. Das entspricht 9,8% aller Patienten oder 18,8% aller weiblichen Patienten zwischen 16 und 50 Jahren.

Digitalispräparate: Bei 38 Patienten (15,2%) wurden zusammen mit den Thyreostatika Digitalispräparate verordnet.

Sedativa wurden bei 42 Patienten (17%) begleitend verordnet.

7. Diskussion

Die Hyperthyreose ist eine Schilddrüsenkrankheit, an der etwa 1% unserer Bevölkerung leidet, deren Ursache aber immer noch unbekannt ist. SEIFF und HENY haben kürzlich die ätiologischen und pathogenetischen Befunde zusammenfassend gedeutet: in der Einleitung zur vorliegenden Arbeit werden diese aktuellen Ansichten ausführlich zitiert. Unabhängig von den Überlegungen zur Ätiologie und Pathogenese der Krankheit beschreitet die Therapie seit drei Jahrzehnten drei Wege: die Medikation mit antithyreoidalen Substanzen, die Radiojodresektion und die Operation der Schilddrüse. Alle Wege können einander ergänzen und schliessen sich gegenseitig nicht aus. Dies wurde soeben wieder von der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie betont, die in einer ausführlichen Darstellung (6) die Vor- und Nachteile jedes Therapieverfahrens gewürdigt hat. Da die Wahl der Therapie u.a. vom Alter der Patienten, von der An- oder Abwesenheit einer Struma und endokriner Augensymptome abhängt, schien es geboten, die Frequenz dieser Symptome in Abhängigkeit vom Lebensalter zu eruieren. Zudem können sich Fehldiagnosen und falsche therapeutische Massnahmen mit u.U. letalem Ausgang dann ergeben, wenn z.B. die Symptome einer Gewichtsabnahme oder Tachykardie deswegen nicht auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung hinweisen, weil Struma oder endokrine Augensymptome vermisst werden. Man könnte bei derartiger Symptomatik geneigt sein, jodhaltige Röntgenkontrastmittel zur Differentialdiagnose zu verwenden, wodurch eine thyreotoxische Krise mit Todesfolge ausgelöst werden kann.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Frühdiagnose einer Hyperthyreose zu verbessern, zumal bekannt ist, dass Todesfälle vor allem in den ersten Wochen auch bei Patienten ohne thyreotoxische Krise eintreten (24)..

In einer retrospektiven Studie wurde deshalb untersucht, welche Hyperthyreosebeschwerden und -symptome in den verschiedenen Lebensaltern im Vordergrund stehen, wieviel Zeit zwischen Beginn der Beschwerden und gezielter Diagnostik (und damit Therapie) verstreichen kann und bei welchen Patienten die Therapie mit dem Einsatz von antithyreoidalen Substanzen - d.h. nicht mit Radiojod und nicht durch eine Schilddrüsenoperation - begonnen wurde.

Unsere Untersuchungen führten zu dem Ergebniss, dass annähernd zwei Drittel aller Patienten zunächst eine Gewichtsabnahme bemerkten. Etwa die Hälfte aller Patienten berichtete zudem über eine Nervosität und über eine Grössenzunahme der Schilddrüse. An nächster Stelle folgten in der Häufigkeit der Beschwerden Herzklopfen und Schwitzen.(11,17,33,36)All diesen Beschwerden ist gemeinsam - und dies ist eine differentialdiagnostisch bedeutsame Angabe - dass sie willentlich nicht beeinflusst werden können. So kann der Gewichtsverlust nicht durch vermehrtes Essen, die Nervosität nicht durch Ruhe, das Schwitzen nicht durch Aufenthalt in kühler Umgebung, das Herzklopfen nicht durch Entspannung gebessert werden.

Setzt man diese am häufigsten angegebenen Beschwerden - Gewichtsabnahme, Nervosität, Grössenzunahme der Schilddrüse, Herzklopfen und Schwitzen - in Beziehung zu verschiedenen Lebensaltern, so zeigt sich, dass z.B. der Gewichtsverlust von 67% der Patienten über 40 Jahren aber nur von 49% der jüngeren Patienten als Frühsymptom angegeben wurde. Dagegen fiel mehr als der Hälfte der Patienten unter 40 Jahren zunächst eine Grössenzunahme der Schilddrüse auf, während dieses für eine Schilddrüsenkrankheit so bedeutsame Hinweissymptom bei älteren Patienten nur bei 32% auffiel. Im 5. Lebensjahrzehnt wurde das Herzklopfen besonders häufig erwähnt, nämlich von jedem zweiten Patienten. Das vermehrte Schwitzen war bei den Patienten zwischen 30 und 49 Jahren besonders auffällig.

Von besonderer Bedeutung für die Frühdiagnose einer Hyperthyreose ist die Kombination der "klassischen" Basedow-Symptome Struma und Exophthalmus, wobei "Exophthalmus" als Paradigma für jegliche Art von Beschwerden und Symptomen im Bereich der Augen gelten kann, d.h. Lidoedeme, Tränenfluss, Oberlidretraktion, Konvergenzschwäche, Augenmuskellähmungen und periorbitale Schwellungen, die vor allem morgens auftreten können.

Diese klassische Symptomatik, die von manchen Ärzten immer noch als conditio sine qua non für die Diagnose einer Hyperthyreose betrachtet wird, trat in den verschiedenen Lebensaltern mit sehr unterschiedlicher Frequenz auf.

So waren Struma zusammen mit endokrinen Augensymptomen bis zum 20. Lebensjahr bei 35% aller Hyperthyreosen, bis zum 30. Lebensjahr bei 27%, zwischen 40 und 49 Jahren nur noch bei 24% und jenseits des 60. Lebensjahres bei 18% und weniger nachzuweisen. Hyperthyreosen, die zwar mit endokrinen Augensymptomen, jedoch ohne Struma auftraten, waren sehr selten (5%), lediglich im 8. Lebensjahrzehnt wurden sie häufiger beobachtet (19%). Unsere Ergebnisse weisen demnach eindringlich darauf hin, dass die Mehrzahl aller Hyperthyreosen o h n e Augensymptome manifest wird. Dagegen finden sich - mit Ausnahme des 6. Lebensjahrzehnt (47%)- die Zeichen einer Schilddrüsenvergrösserung, also eine Struma, ohne Augensymptomatik in allen Dezennien zwischen dem 10. und 80. Lebensjahr bei 55 - 61% der Patienten. Nimmt man die Angaben bei Struma mit endokriner Ophthalmopathie hinzu, so ergibt sich, dass z.B. bis zum 19. Lebensjahr 93% aller Hyperthyreosen auch eine Struma hatten; bei Kindern und Jugendlichen kann also die Diagnose einer Hyperthyreose eigentlich nie verfehlt werden, zumal - wie erwähnt - bei mehr als einem Drittel zusätzlich Augensymptome deutlich sind. Im 3. Lebensjahrzehnt liegt die Struma-Frequenz bei insgesamt 88%, jenseits des 50. Lebensjahrzehnts liegt sie um 75%.

Am schwierigsten wird die klinische Diagnose einer Hyperthyreose, wenn Struma u n d Augensymptome fehlen: wir fanden diese Konstellation im 3. Lebensjahrzehnt bei 10%, im 4. bei 12%, im 6. sogar bei 23% aller Hyperthyreosen. Dennoch kann man auch diese Manifestationsformen der Hyperthyreose nicht als "non-symptomatisch" bezeichnen, da dann mehrere andere Beschwerden wie Gewichtsverlust, Nervosität, Herzklopfen und Schwitzen gemeinsam auftreten, d.h. jeweils mehrere Beschwerden und Symptome auf eine Hyperthyreose hindeuten: unsere katamnestische Zusammenstellung zeigt, dass in jedem Lebensjahrzehnt durchschnittlich mindestens 6 Beschwerden und Symptome angegeben wurden bzw. nachzuweisen waren.

Diese Vielzahl von möglichen Hyperthyreose-Symptomen hat dazu geführt, Tabellen von sog. hyperthyreoseverdächtigen Symptomen als diagnostische Hilfen anzubieten (5, 17). Unsere vorliegende Zusammenstellung zeigt aber, dass - in Abhängigkeit vom Lebensalter - zwar die Anzahl der Symptome kaum schwankt, die diagnostische Wertigkeit aber sehr unterschiedlich sein kann. Wir möchten deshalb betonen, dass die Abwesenheit von zwei oder drei angeblich typischen Hyperthyreose-Symptomen - Struma, Exophthalmus und Hyperhidrosis - keineswegs eine Hyperthyreose ausschliesst, wie andererseits eine Struma nur in etwa 1% aller Schilddrüsenkrankheiten mit einer Hyperthyreose verbunden ist und zu 98% als sog. "blande" Struma, d.h. ohne Funktionsstörung zu diagnostizieren ist.

Für die Wahl der Therapie bei einer Hyperthyreose können sehr viele Gesichtspunkte von Bedeutung sein, die sich auf die Krankheit, auf den Kranken und auf den behandelnden Arzt beziehen können.

Die Krankheit ist in etwa 95% einer zunächst ambulanten Therapie zugängig; nur bei 5% wird man sich wegen der Schwere des Krankheitsbildes zu einer stationären Betreuung entschliessen müssen. Dieser ambulante Beginn schliesst nicht aus, dass einige

Wochen später eine Schilddrüsenoperation oder eine Radiojodtherapie Anlass für eine vorübergehende stationäre Aufnahme sein kann.

Der Kranke trägt schon z.B. durch sein Alter zu einer gewissen Therapiewahl bei: so werden in Düsseldorf Patienten vor dem 35. Lebensjahr nicht mit Radiojod behandelt.

Der behandelnde Arzt hat den entscheidenden Einfluss auf den therapeutischen Weg, wobei gewissen Richtlinien gefolgt wird, wie sie die Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie kürzlich in einer Übersicht publiziert hat (6).

Man muss den Patienten darüber informieren, dass es sich bei der Hyperthyreose um eine chronische Krankheit handelt, deren Ursache noch nicht geklärt und deren Verlauf deshalb nicht vorhersehbar ist.

Die Vorteile einer medikamentösen Therapie liegen in der relativ einfachen ambulanten Durchführung, in dem schnellen Wirkungseintritt innerhalb vier Wochen und im Fehlen irreversibler Dauerschäden. Der Nachteil dieser Therapieform liegt in der Tatsache, dass es sich um eine rein symptomatische Therapie handelt, so dass nach Behandlungsende die Krankheit immer wieder rezidivieren kann. In der Düsseldorfer Klinik wurde nicht zuletzt aus diesem Grund einer sog. "definitiven" Therapie d.h. Operation und/oder Radiojodtherapie bei etwa zwei Drittel der Patienten der Vorzug gegeben, während 35% ausschliesslich medikamentös behandelt wurden. Da vielerorts eine Radiojodtherapie nicht zur Verfügung steht, wird sich - auch in Abhängigkeit von der Bereitschaft des Chirurgen zur operativen Therapie bei Hyperthyreose - der eine oder andere Weg in der vorgegebenen Situation als der günstigste erwiesen.

Unabhängig von der Zeit-Wahl der Therapie soll abschliessend noch das Problem der Distanz zwischen Erst-Symptomatik und Erst-Diagnose angesprochen werden. Wir konnten hierzu bei 177 Patienten genaue Angaben berücksichtigen und Schwankungen von einem

Monat bis über zwei Jahren feststellen: bei 33% der Patienten wurde die Hyperthyreose innerhalb drei Monaten diagnostiziert, bei weiteren 22% verstrichen 6 Monate, bei 26% 12 Monate und bei 19% mehr als ein Jahr, bis eine definitive Diagnose als Voraussetzung für einen Therapiebeginn gestellt war.

Vielleicht vermag diese Arbeit einen Beitrag zur Frühdiagnose der Hyperthyreose zu leisten.

8. Zusammenfassung

Für die vorliegende Arbeit wurde die Patienten-Kartei der Schilddrüsenambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf durchgesehen. Die Krankengeschichten von 1.329 Patienten wurden ausgewertet, die vom 1.5.1970 bis zum 1.5.1975 untersucht wurden.

Das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug bei diesem Patientengut 1 : 5,8. 12% der Patienten wurden durch Operation der Schilddrüse, 53% durch Radiojodresektion und 35% durch Medikation mit antithyreoidalen Substanzen behandelt.

Von den Symptomen, welche die Patienten als erste bemerkten, wurde Gewichtsabnahme mit 58% am häufigsten genannt. Knapp die Hälfte der Patienten (43%) klagte über Nervosität oder Grössenzunahme der Schilddrüse, danach folgten in der Häufigkeit Herzklopfen und Schwitzen.

Gewisse Symptome traten bevorzugt in bestimmtem Lebensalter auf. So war Gewichtsverlust häufiger bei den Patienten über 40 Jahren zu beobachten, die Struma häufiger bei Patienten unter 40 Jahren. Herzklopfen fiel besonders häufig im 5. Lebensjahrzehnt auf und Schwitzen im 4. und 5. Lebensjahrzehnt.

Die "klassischen Basedow-Symptome" Struma und Exophthalmus, wobei "Exophthalmus" als Paradigma für alle endokrinen Augensymptome steht, waren nur bei 23% aller Patienten zu beobachten. Über die Hälfte aller Hyperthyreosen (57%) wurden zwar mit einer Struma, jedoch ohne Augensymptome manifest. Nur 5% wiesen Augensymptome, aber keine Struma auf, und bei immerhin 15% aller Hyperthyreosen

lagen weder Augensymptome vor noch eine Struma.

Während also bei den meisten Hyperthyreosen (80%) gleichzeitig eine Struma vorliegt, werden nur bei relativ wenigen Hyperthyreosen (28%) Augensymptome beobachtet. Bei Kindern und Jugendlichen bis zum 19. Lebensjahr weisen 93% aller Hyperthyreosen gleichzeitig eine Struma auf, bei mehr als einem Drittel davon sind zusätzlich Augensymptome vorhanden. Hyperthyreosen, die ohne Struma und ohne Augensymptome einhergehen, wurden in diesem Alter nicht beobachtet, so dass die Diagnose einer Hyperthyreose bei Kindern und Jugendlichen eigentlich nicht verfehlt werden kann.

Mit zunehmendem Alter der Patienten wird der Anteil an Hyperthyreosen ohne Struma und ohne endokrine Ophthalmopathie jedoch grösser. Bei Patienten über 50 Jahren traten 22% aller Hyperthyreosen in dieser Form auf. Auch diese Manifestationsform der Hyperthyreose ist jedoch nicht als "nonsymptomatisch" anzusehen, denn mehrere andere Symptome und Beschwerden deuten auf die Hyperthyreose hin. So waren in jedem Lebensjahrzehnt durchschnittlich mindestens 6 Beschwerden nachzuweisen.

Die Zeitdistanz zwischen Anfangssymptomatik und Erstdiagnose schwankt zwischen einem Monat und 2 Jahren. Bei 33% der Patienten wurde die Hyperthyreose innerhalb von 3 Monaten diagnostiziert, bei weiteren 22% innerhalb von 6 Monaten, bei 26% verstrichen 12 Monate und bei 19% mehr als ein Jahr bis eine definitive Diagnose gestellt und damit die Voraussetzung für eine Einleitung der Therapie gegeben war.

Die Anfangsdosis bei der medikamentösen Therapie der Hyperthyreose lag zwischen 10 - 120 mg Methylmercaptoimidazol, 5 - 30 mg Carbimazol und 100 - 450 mg Propyl-Thiouracil.

Die am häufigsten, nämlich in jeweils etwa der Hälfte der Fälle, verordneten Anfangsdosen waren: 60 mg Methylmercaptoimidazol, 10 mg Carbimazol und 150 mg Propyl-Thiouracil.

LITERATURVERZEICHNIS

1) ADAM, W.: Der Radiojodzweiphasentest. Therapiewoche 27: 4650-4654 (1977)

2) BANSI, H.W.: Krankheiten der Schilddrüse. in: Handbuch der Inneren Medizin. Hrsg. von F. Bahner, H.W. Bansi, G. Fanconi, A. Jores, W. Zimmermann 4. Aufl. Bd. VII, 1 Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer (1955)

3) BAUMANN, G.: Pharmakotherapie der Hyperthyreose. Ther. Umsch. 30: 734-739 (1973)

4) BÖRNER, W.: Bewährte und neue Methoden bei der Diagnostik der Hyperthyreose und des autonomen Adenoms. Med.Welt 27 (N.F.):743-747 (1976)

5) BÖRNER, W.: Gezielte Hyperthyreosediagnostik in der Sicht des praktizierenden Arztes. Med.Welt 22:474-476 (1971)

6) EMRICH, D., V. BAY, P., FREYSCHMIDT, P., HACKENBERG, K., HERRMANN, J., V. ZUR MÜHLEN, A., PICKARDT, C.R., SCHNEIDER, C., SCRIBA, P.C., STUBBE, P.: Therapie der Schilddrüsenüberfunktion - Ergebnisse der Arbeitstagung der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie am 2. u. 3.12.1976 in Göttingen Dtsch. med. Wschr. 162: 1261-1266 (1977)

7) EMRICH, D., AHRENDS, F.: Zur Therapie der Schilddrüsenüberfunktion. Dtsch. med. Wschr. 95: 814-823 (1970)

8) GEYER, G.: Die medikamentöse Therapie der Hyperthyreose. Wien. med. Wochenschr. 24: 347-350 (1972)

9) GRAB, W., OBERDISSE, K.: Die medikamentöse Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen. 1. Aufl., Stuttgart, Thieme (1959)

10) GREBE, S.F., SCHULTIS, K.: Die Therapie der Schilddrüsenerkrankungen. B. Therapie der Hyperthyreose (I). Med.Welt 22: 1773-1776 (1971)

11) GÜNTHER, R., LAUBINGER, G.: Die klinischen Symptome der Hyperthyreose und ihre Bedeutung für die Diagnostik. Dtsch. med. Wschr. 91: 1144-1150 (1966)

12) HACKENBERG, K., REINWEIN, D.: Kontrollierte Hyperthyreosetherapie. Ergeb. Inn. Med. Kinderheilkd. (N.F.) 37: 19-55 (1975)

13) HARNACK, G.-A. v.: Die Schilddrüse und ihre Erkrankungen. In: Handbuch der Kinderheilkunde. Hrsg. von H. Opitz und F. Schmid Bd. 1, Teil 1 Berlin-Heidelberg-New York, Springer (1971)

14) HORSTER, F.A., KLEIN, E., OBERDISSE, K., REINWEIN, D.: Ergebnisse der Behandlung von Hyperthyreosen mit antithyreoidalen Substanzen. Dtsch. med. Wschr. 90: 377-382 (1965)

15) HORSTER, F.A., BÖHM, C.: Zur Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenkrankheiten. 6. Aufl., scripta medica merck

16) KLEIN, E.: Die Schilddrüse. Diagnostik und Therapie ihrer Krankheiten. Berlin-Heidelberg-New York (1969)

17) LAMBERG, B.-A., HEINONEN, O.P., ARO, A., VIHERKOSKI, M., KNEKT, P.: Statistical evaluation of symptoms and clinical signs in the diagnosis of Hyperthyroidism. Acta Endocrinol.(Suppl.) 146: 37-42 (1970)

18) LERMAN, J., BARTELS, E.C., TALBOT, N.B.: Hyperthyroidism: Adrenal changes, thyroid storm or crisis, pediatric aspects. In: The thyroid. Hrsg. von S.C. Werner 2. Aufl., New York, Hoeber Medical Division - Harper & Row, Publishers, Incorporated

19) MENG, W.: Schilddrüsenerkrankungen. Stuttgart, Gustav Fischer (1974)

20) MORGNER, K.D., GILLICH, K.H., KRÜSKEMPER, H.L., ZEIDLER, U.: Dosierungsprobleme bei thyreostatischer Initialbehandlung der diffusen Hyperthyreose mit Methylmercaptoimidazol. Med. Klin. 68: 1038-1041 (1973)

21) OBERDISSE, K.: Beurteilung und Behandlung der Hyperthyreose. Ärztl. Fortbild. (Regensbg.) 18: 145-153 (1970)

22) OBERDISSE, K.: Die Behandlung der Hyperthyreose. Internist (Berlin) 4: 305-312 (1963)

23) OBERDISSE, K., KLEIN, E.: Die Krankheiten der Schilddrüse. 1. Aufl., Stuttgart, Thieme (1967)

24) PARKER, J.L.W., LAWSON, D.H.: Death from thyrotoxicosis. Lancet II: 894-895 (1973)

25) REINWEIN, D., HORSTER, F.A., KLEIN, E., OBERDISSE, K.: Ergebnisse einer Radiojodtherapie der Hyperthyreose mit und ohne Intervalltherapie. Dtsch. med. Wschr. 93: 2314-2321 (1968)

26) REINWEIN, D.: Therapie der Hyperthyreose. Dtsch. med. Wschr. 96: 1640-42 (1971)

27) RÖHER, H.D.: Schilddrüsenoperationen. Therapiewoche 27: 4751-4754 (1977)

28) SCAZZIGA, B.R.: Le traitement médicamenteux de la maladie de Basedow. Schweiz. med. Wschr. 107: 423-427 (1977)

29) SCHWARZ, K., SCRIBA, P.C.: Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenüberfunktion. Med. Klin. 64: 469-478 (1969)

30) SEIF, F.J., HENI, F.: Zur Pathogenese des Morbus Basedow - Versuch einer immunologischen Interpretation. Med. Welt. 28 (N.F.): 509-514 (1977)

31) SOJITRAWALLA, F.: Schilddrüsenszintigraphie. Therapiewoche 27: 4655-4666 (1977)

32) STATISTISCHES BUNDESAMT (Hrsg.): Statistisches Jahrbuch 1975 für die Bundesrepublik Deutschland. Stuttgart-Mainz, W. Kohlhammer GmbH

33) VIGIER, R.v.: Probleme der Hyperthyreosediagnostik. Helv. med. Acta 31: 191-216 (1964)

34) VANDERLAAN, W.P.: Antithyroid drugs in practice. Mayo Clin. Proc. 47: 962-965 (1972)

35) VOSBERG, H.: In-vitro-Messwerte zur Schilddrüsenfunktionsdiagnostik. Therapiewoche 27: 4636-4648 (1977)

36) WILLIAMS, R.H.,
BAKKE, J.L.:

The thyroid.
In: Textbook of endokrinology.
Hrsg. von R.H. Williams
3. Aufl.,
Philadelphia-London,
W.B. Saunders Company (1962)

Herrn Prof. Dr. F.A. Horster danke
ich herzlich für die Überlassung
des Themas und die mir jederzeit
gewährte freundliche Unterstützung
bei der Durchführung dieser Arbeit.

LEBENSLAUF

Am 17. Januar 1951 wurde ich als zweiter Sohn des Kaufmanns Gerhard Werner und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Haehnle, in Freudenstadt/Schwarzwald geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Grundschule trat ich in das mathematisch-naturwissenschaftliche Friedrich-Eugens-Gymnasium in Stuttgart ein und legte dort 1970 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1970/71 begann ich an der Universität Düsseldorf das Studium der Zahnmedizin und bestand 1976 das Staatsexamen.

Seither bin ich in der Abteilung für zahnärzliche Chirurgie der Universitätsklinik in Düsseldorf als Assistenzarzt tätig.